

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 4 月 8 日 (08.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/028524 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 31/155, 45/00, 31/496, 31/5025, 31/522, A61P 1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 5/50, 43/00

(74) 代理人: 清水 初志, 外(SHIMIZU, Hatsushi et al.); 〒300-0847 茨城県 土浦市 卸町 1-1-1 関鉄つくばビル 6 階 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/012075

(22) 国際出願日: 2003 年 9 月 22 日 (22.09.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-280137 2002 年 9 月 26 日 (26.09.2002) JP
特願2003-117927 2003 年 4 月 23 日 (23.04.2003) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都 文京区 小石川 4 丁目 6 番 10 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 安田 信之 (YASUDA, Nobuyuki) [JP/JP]; 〒300-0065 茨城県 土浦市 大字 常名 820-1 Ibaraki (JP). 山崎 一斗 (YAMAZAKI, Kazuto) [JP/JP]; 〒305-0031 茨城県 つくば市 吾妻 3 丁目 19-1 パークヒル吾妻 3-304 Ibaraki (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: COMBINATION DRUG

(54) 発明の名称: 併用医薬

(57) Abstract: It is intended to provide a drug comprising a combination of a dipeptidyl peptidase IV (DPPIV) inhibitor with biguanide characterized by potentiating the effect of activated glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in blood and/or activated glucagon-like peptide-2 (GLP-2) in blood.

(57) 要約: 本発明は、血中活性型グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) および/または血中活性型グルカゴン様ペプチド-2 (GLP-2) による作用増強を有することを特徴とする、ジペプチジルペプチダーゼ IV (DPPIV) 阻害剤とビグアナイド剤とを組み合わせる医薬を提供する。



WO 2004/028524 A1

- 1 -

明細書

併用医薬

5 技術分野

本発明は、血中活性型グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) および/または血中活性型グルカゴン様ペプチド-2 (GLP-2) による作用増強を特徴とする、ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) 阻害剤とビグアナイド剤からなる医薬に関する。

10

背景技術

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は、食餌により小腸下部のL細胞から分泌されるホルモンであり、膵β細胞からグルコース依存的にインスリンの分泌を亢進することが知られている。GLP-1はジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) により速やかに分解、不活性化されることから、DPP IV阻害剤は糖尿病 (特に2型糖尿病)、肥満などのGLP-1が関与する疾患の予防・治療剤となりうることが期待され、特許文献1、2および3には臨床試験において開発中のDPP IV阻害剤が開示されている。

一方、ビグアナイド剤の一つであるメトフォルミンは、糖尿病の予防・治療剤として汎用されている薬剤である。

最近、肥満非糖尿病患者においてメトフォルミン投与によりGLP-1が増加したこと (非特許文献1)、メトフォルミンとGLP-1の併用療法が2型糖尿病の治療に有用であること (非特許文献2) が相次いで報告されている。しかしながら、メトフォルミンによる一時的なGLP-1の増加がもたらされたとしても、上記のごとくDPP IVにより速やかに分解、不活性化されてしまうため、その持続的な増加は期待できず、そのためGLP-1の作用は極めて減弱すると

25

- 2 -

いう問題がある。

一方、非特許文献3および非特許文献4には、DPP IV阻害剤とメトフォルミンとの併用の可能性を示唆する記載があり、特許文献4～8には、DPP IV阻害剤とビグアナイド剤との併用についての記載があるが、いずれも併用試験の
5 具体的な結果は開示されていない。すなわち、GLP-1の作用増強を目的とする、DPP IV阻害剤とメトフォルミンとを組み合わせる医薬は知られていない。

グルカゴン様ペプチド-2 (GLP-2) は、GLP-1と同様食餌により小腸下部のL細胞から分泌されるホルモンであり、消化器疾患の予防・治療に有用
10 であるとの報告があるが (非特許文献5～9)、GLP-2もGLP-1と同様DPP IVにより速やかに分解、不活性化されるので、GLP-2の分解を抑制し、かつその作用を増強させる薬剤の開発が望まれる。しかしながら、メトフォルミン投与によるGLP-2の増加に関する報告、DPP IV阻害剤とメトフォルミンとの併用によるGLP-2の作用増強に関する報告は全くなされていない。

15 [特許文献1]

米国特許第6 1 6 6 0 6 3号明細書

[特許文献2]

米国特許第6 0 1 1 1 5 5号明細書

[特許文献3]

20 米国特許第6 5 4 8 4 8 1号明細書

[特許文献4]

国際公開第0 1 / 5 2 8 2 5号パンフレット

[特許文献5]

国際公開第0 1 / 9 7 8 0 8号パンフレット

25 [特許文献6]

米国特許出願公開第2 0 0 2 / 0 1 6 1 0 0 1号明細書

[特許文献7]

米国特許出願公開第2002/0198205号明細書

[特許文献8]

米国特許出願公開第2003/0105077号明細書

5 [非特許文献1]

Edoardo Mannucci, 外8名, 「ダイアビーツ ケア (Diabetes Care)」, 2001年3月, 第24巻, 第3号, p. 489-494

[非特許文献2]

- 10 Mette Zander, 外4名, 「ダイアビーツ ケア (Diabetes Care)」, 2001年4月, 第24巻, 第4号, p. 720-725

[非特許文献3]

- Simon A. Hinke, 外5名, 「バイオケミカル アンド バイオフィジカル リサーチ コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications)」, 2002年3月, 第291巻, 第5号, p. 1302-1308

[非特許文献4]

- Simon A. Hinke, 外9名, 「ダイアビーツ ケア (Diabetes Care)」, 2002年8月, 第25巻, 第8号, p. 1490-1491

[非特許文献5]

Robin P. Boushey, 外2名, 「アメリカン ジャーナル オブ フィジオロジー (American Journal of Physiology)」, 1999年, 第277巻, 第8号, p. E937-E947

25 [非特許文献6]

D. L. Sigalet, 「カレント オピニオン イン インベスティゲーシ

- 4 -

ヨナル ドラッグス (Current Opinion in Investigational Drugs)], 2001年4月, 第2巻, 第4号, p. 505-509

[非特許文献7]

- 5 Daniel J. Drucker, 「ガット (Gut)」, 2002年, 第50巻, 第3号, p. 428-435

[非特許文献8]

- Daniel J. Drucker, 「ガストロエンテロロジー (Gastroenterology)」, 2002年2月, 第122巻, 第2号, p. 531-10 544

[非特許文献9]

Robin P. Boushey, 外2名, 「キャンサー リサーチ (Cancer Research)」, 2001年1月, 第61巻, p. 687-693

15 発明の開示

本発明の目的は、ビグアナイド剤により増加した血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2の分解を抑制することで、その薬理作用を増強する医薬を提供することにある。

- 20 本発明者らは、上記した状況に鑑み鋭意研究を重ねた結果、DPP IV阻害剤とビグアナイド剤を併用することにより、ビグアナイド剤により増加した血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2の分解を抑制することで、その薬理作用を増強できることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は

- 25 <1>ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤とビグアナイド剤とを組み合わせるなる医薬；

<2>医薬が血中活性型グルカゴン様ペプチド-1 (血中活性型GLP-1) お

- 5 -

よび／または血中活性型グルカゴン様ペプチド-2（血中活性型GLP-2）による作用増強を有することを特徴とする<1>記載の医薬；

<3>血中活性型GLP-2による作用増強を有することを特徴とする医薬；

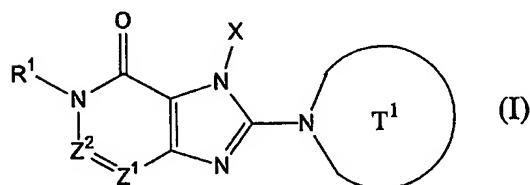
<4>ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤と<3>記載の医薬とを組み合わせ

5 となる医薬；

<5>ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤が（S）-1-（（3-ヒドロキシ-1-アダマンチル）アミノ）アセチル-2-シアノピロリジン、（S）-1-（2-（（5-シアノピリジン-2-イル）アミノ）エチル-アミノアセチル）-2-シアノピロリジン、イソロイシンチアゾリジド、イソロイシンピロリジド

10 およびバリンピロリジドから選ばれるいずれか1の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である、<1>または<4>記載の医薬；

<6>ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤が一般式



〔式中、T¹は環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい

15 単環式または二環式である4～12員ヘテロ環式基を意味する；

Xは置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基を意味する；

20 Z¹およびZ²はそれぞれ独立して、窒素原子または式-CR²=で表される基を意味する；

- 6 -

R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、式 $-A^0-A^1-A^2$ （式中、 A^0 は、単結合または下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する；

A^1 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボ
5 ニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、
式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する；

A^2 および R^A は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6}
アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル
10 基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、
5～10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基
または C_{2-7} アルキルカルボニル基を意味する。

ただし、 A^2 および R^A はそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。）で表される基を意味する。 Z^2 が

15 式 $-CR^2=$ である場合、 R^1 および R^2 が一緒になって5～7員環を形成しても良い。

ただし、① R^1 が水素原子であり Z^1 が窒素原子であり、かつ Z^2 が $-CH=$ である場合、② Z^1 が窒素原子であり、かつ Z^2 が $-C(OH)=$ である場合を除く。

<置換基B群>

20 置換基B群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、式 $-SO_2-NR^{B1}-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-CO-R^{B2}$ 、
25 式 $-NR^{B1}-R^{B2}$ （式中、 R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。）で表される基、式 $-CO-R^{B3}$ （式中、 R^{B3} は

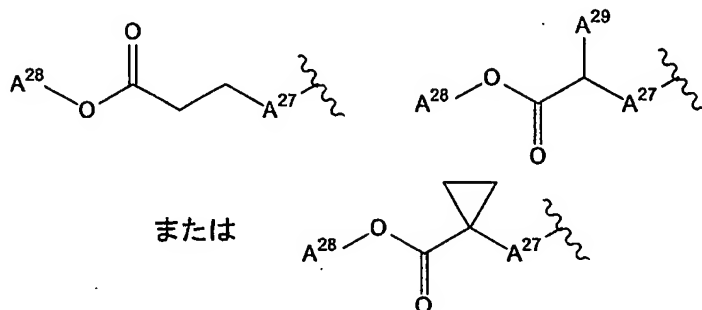
- 7 -

- 4～8員ヘテロ環式基を意味する。)で表される基、式 $\text{—CO—R}^{B4}\text{—R}^{B5}$ および式 $\text{—CH}_2\text{—CO—R}^{B4}\text{—R}^{B5}$ (式中、 R^{B4} は単結合、酸素原子または式 $\text{—N—R}^{B6}\text{—}$ を意味し、 R^{B5} および R^{B6} はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環 C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または5～10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基からなる群を意味する。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である<1>または<4>記載の医薬；
- <7> T^1 がピペラジン-1-イル基または3-アミノ-ピペリジン-1-イル基である<6>記載の医薬；
- <8> T^1 がピペラジン-1-イル基である<6>記載の医薬；
- <9> X が3-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-ブチニル基、ベンジル基または2-クロロフェニル基である<6>～<8>のいずれか1記載の医薬；
- <10> X が3-メチル-2-ブテン-1-イル基または2-ブチン-1-イル基である<6>～<8>のいずれか1記載の医薬；
- <11> X が2-ブチン-1-イル基である<6>～<8>のいずれか1記載の医薬；
- <12> Z^1 が窒素原子であり、 Z^2 が式 $\text{—CR}^2\text{—}$ (式中、 R^2 は<6>記載の R^2 と同意義である。)で表される基である<6>～<11>のいずれか1記載の医薬；
- <13> Z^2 が窒素原子であり、 Z^1 が式 $\text{—CR}^2\text{—}$ (式中、 R^2 は<6>記載の R^2 と同意義である。)で表される基である<6>～<11>のいずれか1記載の医薬；
- <14> R^1 がメチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェネチル基、2-メトキシエチル基または4-メトキシカルボニルピリジン-2-イル基である<6>～<13>のいずれか1記載の医薬；

- 8 -

< 1 5 > R¹がメチル基または2-シアノベンジル基である< 6 >～< 1 3 >のいずれか1記載の医薬；

< 1 6 > R²が水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式



5

(式中、A²⁷は酸素原子、硫黄原子または-NH-を意味する；A²⁸およびA²⁹はそれぞれ独立して水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。)で表される基である< 6 >～< 1 5 >のいずれか1記載の医薬；

< 1 7 > R²が水素原子、シアノ基または2-カルバモイルフェニルオキシ基で

10 ある< 6 >～< 1 5 >のいずれか1記載の医薬；

< 1 8 >一般式 (I) で表される化合物が

(1) 7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン、

(2) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,

15 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン、

(3) 2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン、

(4) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツア

20 ミド、

(5) 7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-

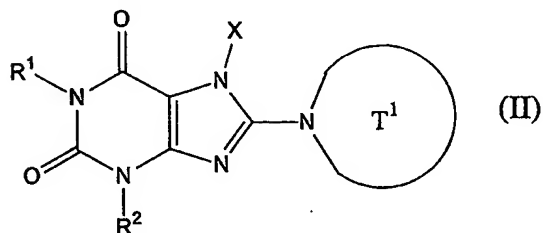
- 9 -

(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニル、および

(6) 2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-5-イルメチル]

- 5 ベンゾニトリルから選ばれるいずれか1の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である<6>記載の医薬；

<19>ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤が一般式



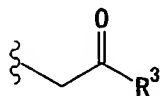
- (式中、 T^1 、 X 、 R^1 および R^2 は<6>記載の T^1 、 X 、 R^1 および R^2 と同意義である。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である<1>または<4>記載の医薬；

<20> T^1 がピペラジン-1-イル基である<19>記載の医薬；

<21> X が2-ブチニル基または2-クロロフェニル基である<19>または<20>記載の医薬；

- 15 <22> X が2-ブチニル基である<19>または<20>記載の医薬；

<23> R^1 が水素原子、メチル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、シアノメチル基、フェネチル基、フェノキシエチル基または一般式

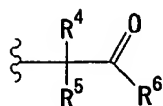


(ここで R^3 は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基またはフェニル基を意味する。)で

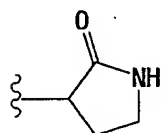
- 20 示される基である<19>~<22>のいずれか1記載の医薬；

<24> R^2 が水素原子、 C_{1-6} アルキル基、エトキシエチル基、テトラヒドロフラニルメチル基、一般式

- 10 -



(ここで R^4 および R^5 は、それぞれ同一または異なっているもよい水素原子、メチル基またはフェニル基を意味する； R^6 は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基またはフェニル基を意味する。)で示される基または一般式



5

で示される基である<19>～<23>のいずれか1記載の医薬；

<25>一般式 (I I) で表される化合物が

(1) 7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、

10 (2) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、

(3) [7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸メチルエステル、

(4) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1-(2-プロピニル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、

15 (5) 1,7-ビス(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、

(6) [7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトニトリル、

20 (7) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-1-[(2-オキソ-2-フェニル)エチル]-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、

(8) 7-(2-ブチニル)-3-エチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、

- 11 -

- (9) [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸メチルエステル、
- (10) 7-(2-ブチニル)-3-(2-テトラヒドロフラニル)メチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- 5 (11) [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]フェニル酢酸メチルエステル、
- (12) 7-(2-ブチニル)-3-プロピル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (13) 7-(2-ブチニル)-3-(2-オキソ-2-フェネチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- 10 (14) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]プロピオン酸エチルエステル、
- (15) 7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- 15 (16) 7-(2-ブチニル)-3-イソプロピル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (17) 7-(2-ブチニル)-3-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (18) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3-(2-オキソピロリジン-3-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- 20 (19) 7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (20) [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸メチルエステル、
- 25 (21) [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル、

- 12 -

- (22) [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸、
- (23) 7-(2-ブチニル)-3-[2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- 5 (24) 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-メチルアセトアミド、
- (25) 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-シクロプロピルアセトアミド、
- (26) 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-フェニルアセトアミドおよび
- 10 (27) 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-(2-プロピニル)アセトアミドから選ばれるいずれか1の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である<19>記載の医薬；
- 15 <26>ピグアナイド剤がメトフォルミンである<1>記載の医薬；
- <27>医薬が、血中活性型GLP-1および/または血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療剤である<1>または<2>記載の医薬；
- <28>前記疾患が、糖尿病、肥満、高脂血症および消化管疾患からなる群から選ばれる少なくとも1つである<27>記載の医薬；
- 20 <29>医薬が、血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療剤である<3>または<4>記載の医薬；
- <30>前記疾患が、消化管疾患である<29>記載の医薬；
- <31>有効量の<1>または<2>記載の医薬を投与することを含む、血中活性型GLP-1および/または血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または
- 25 は治療方法；
- <32>血中活性型GLP-1および/または血中活性型GLP-2が関与する

- 13 -

- 疾患の予防または治療剤の製造のための<1>または<2>記載の医薬の使用；
- <33>有効量の<3>または<4>記載の医薬を投与することを含む、血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療方法；
- <34>血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療剤の製造のため
- 5 の<3>または<4>記載の医薬の使用；
- <35><1>または<2>記載の医薬を用いることを特徴とする、血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2による作用を増強する方法；および
- <36><3>または<4>記載の医薬を用いることを特徴とする、血中活性型
- 10 GLP-2による作用を増強する方法
- を提供する。
- また、本発明は、
- <37>ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤とビッグアニド剤とを組み合わせ
- てなる、血中活性型グルカゴン様ペプチド-1（血中活性型GLP-1）および
- 15 /または血中活性型グルカゴン様ペプチド-2（血中活性型GLP-2）の作用増強剤；
- <38>ビッグアニド剤を有効成分として含有する、血中活性型グルカゴン様ペプチド-2（血中活性型GLP-2）の作用増強剤；
- <39>ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤とビッグアニド剤とを組み合わせ
- 20 てなる、血中活性型グルカゴン様ペプチド-2（血中活性型GLP-2）の作用増強剤；
- <40>ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤とビッグアニド剤とを有効成分として含有する、血中活性型グルカゴン様ペプチド-1（血中活性型GLP-1）の作用を増強することによる、糖尿病、肥満、高脂血症または消化管疾患の予防
- 25 剤または治療剤；
- <41>ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤とビッグアニド剤とを有効成分と

- 14 -

して含有する、血中活性型グルカゴン様ペプチド-2（血中活性型GLP-2）の作用を増強することによる、消化管疾患の予防剤または治療剤；

<42>ジペプチジルペプチダーゼI V阻害剤とビグアナイド剤とを有効成分として含有する、糖尿病、肥満、高脂血症または消化管疾患の予防剤または治療

5 剤；

を含む。

<37>～<42>において、ジペプチジルペプチダーゼI V阻害剤は、前記<5>～<25>のいずれかであることが好ましく、ビグアナイド剤は、前記<26>であることが好ましい。

10

発明を実施するための最良の形態

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜

15 上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよく、そして、本発明

20 にかかる化合物には無水物と水和物とが包含される。さらに、本発明にかかる化合物が生体内で分解されて生じる、いわゆる代謝物も本発明の特許請求の範囲に包含される。

以下に、本明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

25 本明細書における「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数1～6個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1～6個

- 15 -

の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-1-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、4-メチル-1-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2, 3-ジメチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-1-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-2-ブチル基、2, 3-ジメチル-2-ブチル基等があげられる。

本明細書における「 C_{2-6} アルケニル基」とは、炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等があげられる。

本明細書における「 C_{2-6} アルキニル基」とは、炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等があげられる。

本明細書における「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、炭素数3~8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などがあげられる。

本明細書における「 C_{1-6} アルキレン基」とは前記定義「 C_{1-6} アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的に

- 16 -

は例えば、メチレン基、1, 2-エチレン基、1, 1-エチレン基、1, 3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。

本明細書における「C₃₋₈シクロアルキレン基」とは前記定義「C₃₋₈シクロアルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味する。

本明細書における「C₁₋₆アルコキシ基」とは前記定義の「C₁₋₆アルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、2-プロピルオキシ基、2-メチル-1-
10 プロピルオキシ基、2-メチル-2-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、2-ブチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブチルオキシ基、3-メチル-1-ブチルオキシ基、2-メチル-2-ブチルオキシ基、3-メチル-2-ブチルオキシ基、2,
15 キシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-1-
20 -ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2-エチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基等があげられる。

本明細書における「C₁₋₆アルキルチオ基」とは前記定義の「C₁₋₆アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体的には例えば、メチルチオ基、
25 エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基等があげられる。

- 17 -

本明細書における「C₂₋₇アルコキシカルボニル基」とは前記定義の「C₁₋₆アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロピルオキシカルボニル基、2-プロピルオキシカルボニル基等があげられる。

- 5 本明細書における「C₂₋₇アルキルカルボニル基」とは前記定義の「C₁₋₆アルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、1-プロピルカルボニル基、2-プロピルカルボニル基等があげられる。

- 本明細書における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。
- 10

本明細書中における「C₆₋₁₀アリアル基」とは、炭素数6~10の芳香族性の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などが挙げられる。

- 本明細書における「ヘテロ原子」とは、硫黄原子、酸素原子または窒素原子を意味する。
- 15

- 本明細書における「5~10員ヘテロアリアル環」とは、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1または複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環を意味し、具体的には例えば、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、チアジアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環、インドール環、イソインドール環、インダゾール環、クロメン環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、フタラジン環、プリン環、プテリジン環、チエノフラン環、イミダゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾー
- 20
- 25

- 18 -

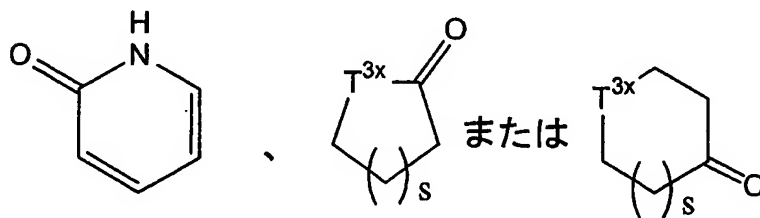
- ル環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロ
 プリミジン環、ピリドプリミジン環などがあげられる。当該「5～10員ヘテロ
 アリール環」において好ましくは、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロ
 ール環、イミダゾール環、1, 2, 4-トリアゾール環、チアゾール環、チアジ
 5 アゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、ピリダジン環、ピ
 リミジン環、ピラジン環、イソキノリン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチア
 ザゾール環、ベンズイミダゾール環をあげることができ、より好ましくはピリジン
 環をあげることができる。

- 本明細書における「5～10員ヘテロアリール基」とは、前記「5～10員ヘ
 10 テロアリール環」から任意の位置の水素原子を1または2個除いて誘導される一
 価または二価の基を意味する。

本明細書における「4～8員ヘテロ環」とは、

- ①環を構成する原子の数が4ないし8であり、
 ②環を構成する原子中に1～2個のヘテロ原子を含有し、
 15 ③環中に二重結合を1～2個含んでいてもよく、
 ④環中にカルボニル基を1～3個含んでいてもよい、
 ⑤単環式である非芳香族性の環を意味する。

- 4～8員ヘテロ環として具体的には例えば、アゼチジン環、ピロリジン環、ピ
 ペリジン環、アゼパン環、アゾカン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピ
 20 ラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、チアゾリジン環、ジ
 オキサン環、イミダゾリン環、チアゾリン環、



(式中、s は1～3の整数を意味し、 T^{3x} はメチレン基、酸素原子または式一

- 19 -

NT^{4*}- (式中、T^{4*}は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。)で表される基を意味する。)で表される環などをあげることができる。当該「4～8員ヘテロ環」において好ましくは、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、ジヒドロフラン-2-オン環、

5 チアゾリジン環を意味する。

本明細書における「4～8員ヘテロ環式基」とは、前記「4～8員ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1または2個除いて誘導される一価または二価の基を意味する。当該「4～8員ヘテロ環式基」において好ましくは、ピペリジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基またはモルフォリン-4-イル基を意味す

10 る。

本明細書中において表される「C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基」とは前記定義「C₁₋₆アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「C₆₋₁₀アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニル-1-プロピル基などがあげられる。

15 本明細書における「5～10員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基」とは前記定義「C₁₋₆アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロアリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、2-ピリジルメチル基、2-チエニルメチル基などがあげられる。

本明細書における「4～8員ヘテロ環C₁₋₆アルキル基」とは前記定義「C₁₋₆アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「4～8員ヘテロ環式基」で置換した基を意味する。

本明細書における「環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である4～12員ヘテロ環式基」とは、置換基を有していてもよい、

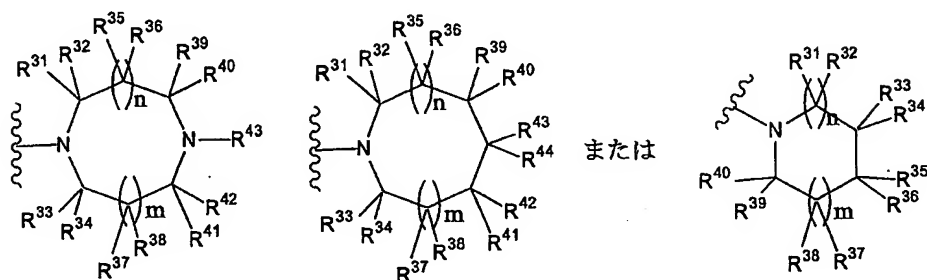
25 ①環式基の環を構成する原子の数が4ないし12であり、

②環式基の環を構成する原子中に1または2個の窒素原子を含有し、

- 20 -

③単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味する。

具体的には、式



(式中、 n および m はそれぞれ独立して0または1を意味する。 $R^{31} \sim R^{44}$ は、

- 5 それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表される基（下記置換基S群）から選ばれる基または水素原子を意味する。 $R^{31} \sim R^{44}$ におけるいずれか2つは一緒になって C_{1-6} アルキレン基を形成してもよい。）で表される基を意味する。

- 10 本明細書における「置換基を有していてもよい」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよいことを意味する。当該置換基とは具体的には例えば、以下の置換基S群から選ばれる基をあげることができる。

<置換基S群>

- (1) ハロゲン原子、
- 15 (2) 水酸基、
- (3) メルカプト基、
- (4) ニトロ基、
- (5) シアノ基、
- (6) ホルミル基、
- 20 (7) カルボキシ基、
- (8) トリフルオロメチル基、
- (9) トリフルオロメトキシ基、

- 21 -

(10) アミノ基

(11) オキシ基

(12) イミノ基および

(13) 式- T^{1*} - T^{2*} (式中、 T^{1*} は単結合、 C_{1-6} アルキレン基、酸素原子、式-CO-、式-S-、式-S(O)-、式-S(O)₂-、式-O-CO-、式-CO-O-、式-NR^T-、式-CO-NR^T-、式-NR^T-CO-、式-SO₂-NR^T-、式-NR^T-SO₂-、式-NH-CO-NR^T-または式-NH-CS-NR^T-で表される基を意味する；

T^{2*} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、5~10員ヘテロアリール基または4~8員ヘテロ環式基を意味する；

R^Tは水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{2-6} アルキニル基を意味する。

ただし、 T^{2*} およびR^Tはそれぞれ独立して下記置換基T群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい。) で表される基からなる群。

<置換基T群>

水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、5~10員ヘテロアリール基、4~8員ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基および C_{2-7} アルコキシカルボニル基で表される基などからなる群。

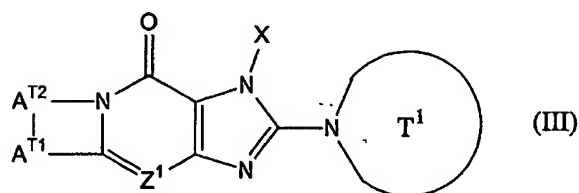
当該<置換基S群>として好ましくは、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) シアノ基、
- (4) カルボキシ基、

- 22 -

- (5) トリフルオロメチル基、
 - (6) トリフルオロメトキシ基、
 - (7) アミノ基
 - (8) C_{1-6} アルキル基、
 - 5 (9) C_{3-8} シクロアルキル基、
 - (10) C_{2-6} アルケニル基、
 - (11) C_{2-6} アルキニル基、
 - (12) フェニル基および
 - (13) C_{1-6} アルコキシ基からなる群をあげることができる。
- 10 本明細書中、上記置換基B群における「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表される基から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「 C_{1-6} アルキル基」を意味する。当該「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基」として好ましくは、シアノ基、カルボキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、式 $-NR^{3T}COR^4$
- 15 T 、式 $-CONR^{3T}R^{4T}$ （式中、 R^{3T} および R^{4T} は、それぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。）および C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選ばれる1から2個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。

- 前記式(I)において、「 Z^2 が式 $-CR^2=$ である場合、 R^1 および R^2 が一緒
- 20 になって5～7員環を形成しても良い」とは、前記一般式(I)で表される化合物において、式



(式中、 Z^1 、 X および T^1 は前記定義と同意義である； A^{T1} は、酸素原子、硫

- 23 -

黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、置換基を有していてもよいメチレン基、または置換基を有していてもよい窒素原子を意味する； A^{T2} は、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキレン基を意味する。）で表される化合物（III）を含むことを意味する。該式（III）において、 A^{T1} は、酸素原子が好ましい。また、 A^{T2} は、好ましくは C_{2-4} アルキレン基を意味する。

本明細書中における「シアノベンジル基」とは、シアノ基を1個有するベンジル基を意味し、具体的には例えば、2-シアノベンジル基、3-シアノベンジル基、または4-シアノベンジル基を意味する。

本明細書中における「フルオロシアノベンジル基」とは、フッ素原子を1個およびシアノ基を1個有するベンジル基を意味し、具体的には例えば、2-シアノ-4-フルオロベンジル基、2-シアノ-6-フルオロベンジル基を意味する。

本明細書中における「カルバモイルフェニルオキシ基」とは、式-CONH₂を1個有するフェニルオキシ基を意味し、具体的には例えば、2-カルバモイルフェニルオキシ基、3-カルバモイルフェニルオキシ基または4-カルバモイルフェニルオキシ基を意味する。

なお、本明細書中、「フェニルオキシ」は「フェノキシ」と同意義である。

本明細書における「塩」とは、本発明に係る化合物と塩を形成し、かつ薬理的に許容されるものであれば特に限定されず、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸塩などがあげられる。

無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などがあげられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などがあげられる。

無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アル

- 24 -

ミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられ、有機塩基塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン塩などがあげられる。

- 酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン
- 5 酸塩などが挙げられ、塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などがあげられる。

- 本明細書において表される「血中活性型GLP-1および/または血中活性型GLP-2による作用増強」とは、血中活性型GLP-1および/または血中活性型GLP-2の分泌促進または分解抑制等に基づく濃度上昇により、血中活性
- 10 型GLP-1および/または血中活性型GLP-2による作用が増強されることを意味する。

本明細書において表される「血中活性型GLP-2による作用増強」とは、血中活性型GLP-2の分泌促進または分解抑制等に基づく濃度上昇により、血中活性型GLP-2による作用が増強されることを意味する。

- 15 血中活性型GLP-1による作用としては、グルコース依存的なインスリンの分泌を亢進する作用、インスリン生合成の促進作用、グルカゴンの分泌抑制作用、 β 細胞の再生、肝臓でのグリコーゲン合成酵素の活性化、摂食抑制作用、体重増加抑制作用、胃排泄抑制作用、胃酸分泌の抑制作用等を意味する。

- 血中活性型GLP-2による作用としては、腸上皮細胞の増殖をする作用、消
- 20 化管上皮細胞の増殖をする作用、消化管上皮細胞のアポトーシスの抑制作用、消化管バリア機能の保持作用、グルコース吸収の促進作用、胃酸分泌の抑制作用、消化管血流の促進作用等を意味する。

作用増強とは、上記作用が増強される場合を意味する。

- 本明細書において表される「ビグアナイド剤」は、肝臓での糖新生及び糖原分
- 25 解の抑制、骨格筋のインスリン感受性の増強、腸管からのグルコース吸収の抑制、摂食量抑制による体重減少などの作用を有する薬剤であり、例えば、フェンフォ

- 25 -

ルミン、メトフォルミン、ブフォルミン等が挙げられる。好ましくは、メトフォルミンである。

- 本明細書において表される「血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2が関与する疾患」とは、例えば糖尿病、肥満、高脂血症、高血圧、動脈硬化症、消化管疾患等が挙げられる。

本明細書において表される「血中活性型GLP-2が関与する疾患」とは、例えば消化管疾患等が挙げられる。

本明細書において表される「および／または」なる語句は、「および」の場合と「または」の場合の両者を含む意味で用いられる。

- 10 (S)-1-((3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アミノ)アセチル-2-シアノピロリジンは、米国特許第6166063号明細書に記載の方法で、(S)-1-(2-((5-シアノピリジン-2-イル)アミノ)エチル-アミノアセチル)-2-シアノピロリジンは、米国特許第6011155号明細書に記載の方法で製造することができる。

- 15 イソロイシンチアゾリジド、イソロイシンピロリジドおよびバリニピロリジドは、米国特許第6548481号明細書に記載の方法に準じて製造することができる。

本明細書において、一般式(I I)で表される化合物は、以下の[一般合成方法]に記載の方法のほか、米国特許出願公開第2002/0161001号明細

- 20 書、米国特許出願公開第2003/0105077号明細書および米国特許出願公開第2002/0198205号明細書に記載の方法で製造することができる。
[一般合成方法]

本発明にかかる前記式(I)および(I I)で表される化合物の代表的な製造法について以下に示す。

- 25 以下、製造方法における各記号の意味について説明する。

$R^{31} \sim R^{42}$ 、 n 、 m 、 R^1 、 R^2 、 X 、 A^0 、 A^1 、 A^2 、 R^A および T^1 は、前

- 26 -

記定義と同意義を意味する。

U^1 、 U^3 および $H a 1$ はそれぞれ独立して塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、*p*-トルエンスルフォニルオキシ基等の脱離基を意味する。

- 5 R^{P1} 、 R^{P2} および R^{P3} は、それぞれ独立してピバリルオキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基などの-NHの保護基を示す。

R^{P4} は*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基等の水酸基の保護基を示す。

- R^{P5} はN、N-ジメチルスルファモイル、トリチル、ベンジル、*t*-ブトキシカルボニル等のNH保護基を示す。

- 10 U^2 および U^4 は、それぞれ独立して塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、*p*-トルエンスルフォニルオキシ基、式-B(OH)₂、4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル基、式-Sn(R^z)₃(式中、R^zはC₁₋₆アルキル基を意味する。)で表される基を意味する。

R^{x2}は、式-O-A²で表される基、式-S-A²で表される基、式-N(R^A)A²で表される基、置換基を有していても良い4~8ヘテロ環式基(例えば1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ペリジニル基など)などを意味する。

- 20 R^{x3}は、シアノ基、置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していても良いC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していても良いC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していても良いC₆₋₁₀アリール基などの式-A⁰-A¹-A²で表される基を意味する。

- A^{2COOR}はエステル基を含有する、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₆₋₁₀アリール基、5~10員ヘテロアリール基、4~8員ヘテロ環式基、5~10員ヘテロアリールC₁₋₆ア

- 27 -

ルキル基または C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。

A^{2COOH} はカルボン酸を含有する、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基または C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。

5 A^{2NO_2} はニトロ基を含有する、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基または C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。

A^{2NO_2} はニトロ基を含有する、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基または C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。

10 A^{2NH_2} はアミノ基を含有する、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基または C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。

A^{2CN} はニトリル基を含有する、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基または C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。

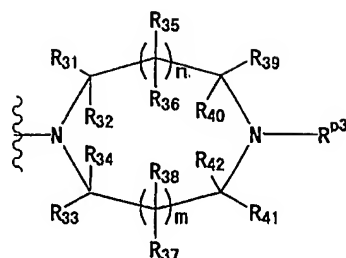
A^{CONH_2} はカルボン酸アミド基を含有する、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基または C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を意味する。

Mは、 $-MgCl$ 、 $-MgBr$ 、 $-Sn(R^z)_3$ (式中、 R^z は前記定義と同意義を意味する。)などを意味する。

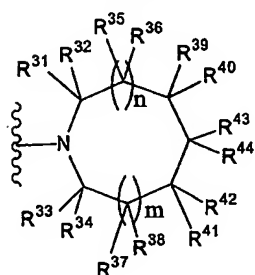
「室温」とは、20～30℃程度の温度を意味する。

25 T^{1a} は T^1 で表される基と同意義、または式

- 28 -

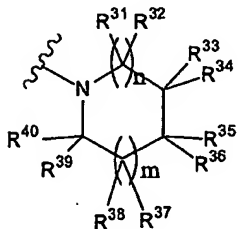


で表される基、式



(式中 $R^{31} \sim R^{44}$ は前記定義と同意義を意味するが、 $R^{31} \sim R^{44}$ のうちいずれ

- 5 か1つは式 $\text{—NH—R}^{\text{p}3}$ を意味する。)で表される基または式



(式中 $R^{31} \sim R^{40}$ は前記定義と同意義を意味するが、 $R^{31} \sim R^{40}$ のうちいずれ
 か1つは式 $\text{—NH—R}^{\text{p}3}$ を意味する。)で表される基を意味する。

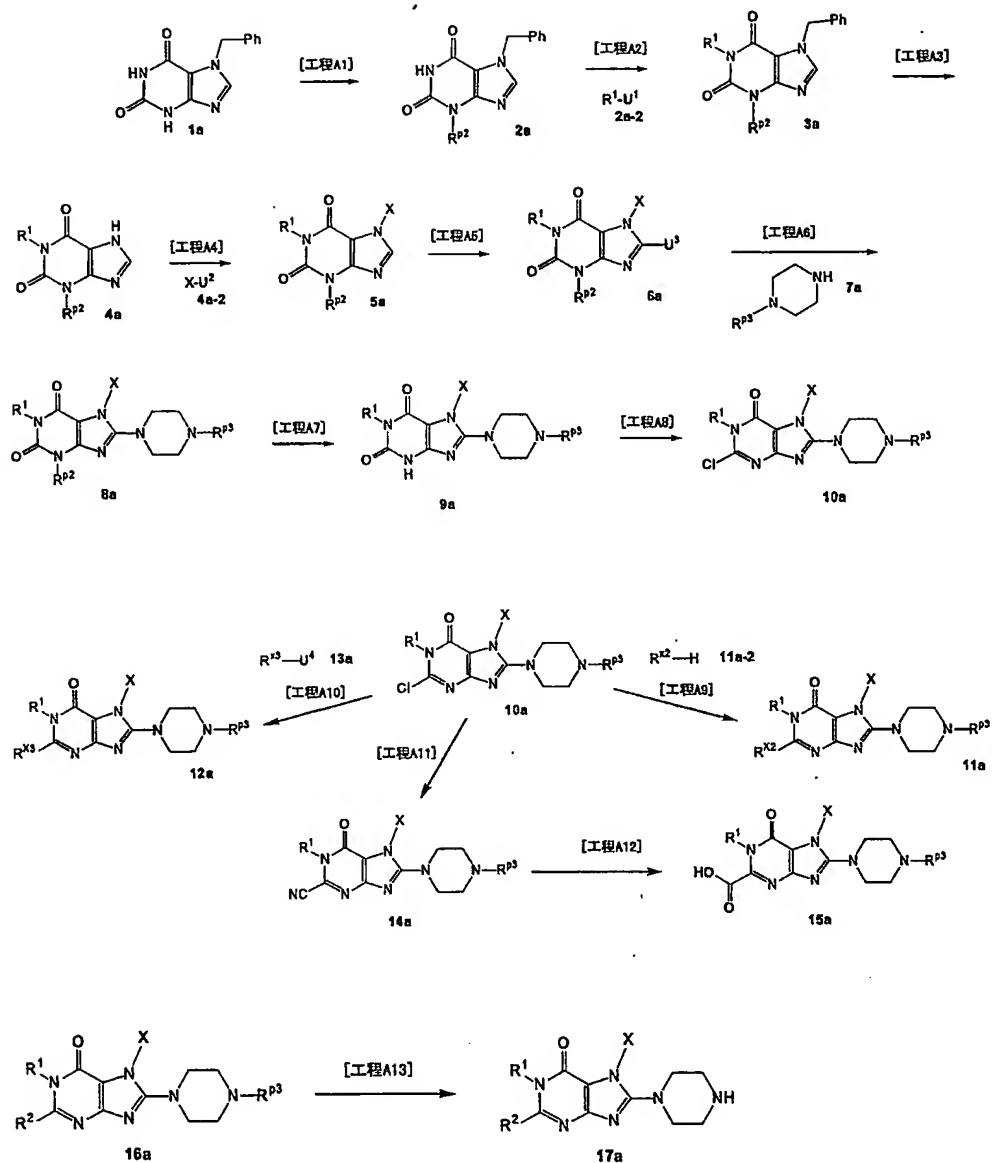
s は、1ないし4を意味する。

- 10 $R^{51} \sim R^{54}$ は、それぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{6-10} アリール基を意味する。

下記の反応工程式で示す反応例においては、特に記載がない限り、用いる試薬、触媒等の使用量(当量、質量%、重量比)は、反応工程式中の主化合物に対する割合を示す。主化合物とは、反応工程式中の化学構造式において、本発明の化合

- 15 物の基本骨格を有する化合物である。

製造方法A



5

[工程A1]

化合物(1a) [CAS No. 56160-64-6]に、 $-NH-$ の保護試薬を反応させ、化合物(2a)を得る工程である。反応条件は、用いる $-NH-$ の保護試薬に合わせて、その試薬で一般的に用いられている保護基導入の反応条件下で行うことができる。

- 30 -

—NH—の保護試薬としては、一般的に—NH—の保護基の導入に用いられる試薬を用いることができるが、具体的には例えば、クロロメチルピバレート等を用いることができる。保護試薬は1～2当量の量を用いることが好ましい。反応溶媒としては、アセトニトリル、N，N—ジメチルホルムアミド、N—メチルピロリドン、1，4—ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどを

5 用いて反応を行うことができ、好ましくはN，N—ジメチルホルムアミドを用いることができる。

反応は、塩基存在下で行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等を用いることができ、好ましくは、水素化ナトリウムを用いる

10 ことができる。この場合、塩基は1～5当量用いることが好ましい。反応温度は、0℃から150℃で反応を行うことができるが、好ましくは室温で行うことができる。

[工程A2]

15 化合物(2a)と化合物(2a-2)を反応させ、化合物(3a)を得る工程である。

化合物(2a-2)としては、アルキルハライド等の求電子試薬であればかまわないが、好適例としては具体的には、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1—プロモ—3—メチル—2—ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1—プロモ—2—ブチン等のアルキニルハライドなどをあげることができる。

20 求電子試薬は、1～2当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、例えばジメチルスルホキシド、N，N—ジメチルホルムアミド、N—メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等を

25 あげることができる。

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で

- 31 -

反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等を用いることができる。この場合、塩基は1～2当量用いることが好ましい。反応温度は、0℃から150℃で反応を行うことができる。

[工程A3]

化合物(3a)の7位のベンジル基を脱離して化合物(4a)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、具体的には例えば、水素雰囲気下、金属触媒存在下、接触還元反応にて、化合物(3a)から化合物(4a)を得ることができる。

反応溶媒としては、具体的には例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、酢酸、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等をあげることができる。金属触媒としては、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等をあげることができる。金属触媒は0.5～50質量%用いることが好ましい。水素気圧は1～5気圧であることが好ましく、反応温度は、0℃から150℃で反応を行うことができる。

[工程A4]

化合物(4a)と化合物(4a-2)を反応させ、化合物(5a)を得る工程である。

化合物(4a-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギ

- 32 -

ルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。このようなハロゲン化物は、1～2当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエンなどを用いることができる。

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等を用いることができる。この場合、塩基を1～4当量用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

銅触媒および塩基存在下、化合物(4a)と化合物(4a-2)を反応させ、化合物(5a)を得ることもできる。この場合、銅触媒を0.1～2当量、塩基を1～10当量用いることが好ましい。

化合物(4a-2)としては、Xが置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基であり、U²が、-B(OH)₂などある、アリールボロン酸または、ヘテロアリールボロン酸などを用いて反応を行うことができる。この場合、化合物(4a-2)を1～3当量用いることが好ましい。

この場合、反応溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどを用いることができる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等を用いることができる。銅触媒としては、酢

- 33 -

酸銅 (I I)、トリフルオロ酢酸銅 (I I)、塩化銅 (I I)、よう化銅 (I I) 等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

[工程A5]

- 5 化合物 (5 a) にハロゲン化剤を反応させ、化合物 (6 a) を得る工程である。

ハロゲン化剤としては、具体的には例えば、N-クロロこはく酸イミド、N-プロモこはく酸イミド、N-ヨードこはく酸イミド等をあげることができる。このようなハロゲン化剤は1~4当量用いることが好ましい。

- 10 反応溶媒としては、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

[工程A6]

- 15 化合物 (6 a) に化合物 (7 a) を反応させて、化合物 (8 a) を得る工程である。この場合、化合物 (7 a) は1~4当量用いることが好ましい。

- 20 反応は、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは、無溶媒で行うことができる。塩基存在下あるいは非存在下、反応温度は0℃から200℃の温度で反応を行うことができる。塩基は、トリエチルアミン、炭酸カリウム、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデセンなどを用いることができる。この場合、塩基は1~4当量用いることが好ましい。

[工程A7]

- 25 化合物 (8 a) の3位の-NH-の保護基を脱保護により、化合物 (9 a) を得る工程である。反応条件は、脱離させる-NH-の保護基に合わせて、その保護基で一般的に用いられている脱保護の条件下で反応を行うことができる。

- 34 -

例えばR^{p2}がピバリルオキシメチル基の場合は、メタノール、またはメタノールとテトラヒドロフランの混合溶液中、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン等の塩基を0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。この場合、塩基は0.

5 1~2当量用いることが好ましい。

また、R^{p2}がトリメチルシリルエトキシメチル基の場合は、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリド、セシウムフルオリド等のフルオリド試薬を0℃から150℃の温度
10 で作用させて、反応を行うことができる。この場合、フルオリド試薬は1~5当量用いることが好ましい。

[工程A8]

化合物(9a)をクロル化して、化合物(10a)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いら
15 れている反応条件下で行うことができるが、例えばオキシ塩化リン等の溶媒中、0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。この場合、ハロゲン化剤は重量比で10~200倍の量を用いることが好ましい。

なお、R^{p3}がt-ブトキシカルボニル基など、オキシ塩化リンなどを用いる上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。

20 保護の条件としては特に制限されるものではないが、t-ブトキシカルボニル基の場合は、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリ
25 ウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、二炭酸ジ-t-ブチル等の-NH-の保護試薬を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

- 35 -

[工程A9]

化合物(10a)に化合物(11a-2)を反応させ、化合物(11a)を得る工程である。

化合物(11a-2)としては、 A^2-OH で表されるアルコール化合物またはフェノール化合物、 $A^2(R^A)NH$ 等で表されるアミン化合物、 A^2-SH で表されるチオール化合物をあげることができる。この場合、化合物(11a-2)は1~10倍当量または重量比で5~100倍用いることが好ましい。

反応溶媒としては、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等を用いることができる。この場合、塩基は1~10当量用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

[工程A10]

化合物(10a)と化合物(13a)を、金属触媒存在下反応させ、化合物(12a)を得る工程である。この場合、化合物(13a)は1~50当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。

金属触媒としては、パラジウム触媒または銅触媒をあげることができる。パラ

- 36 -

ジウム触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム等を用いることができ、銅触媒としては、ヨウ化銅等を用いることができる。金属触媒は0.01～2当量用いることが好ましい。

- 5 反応は、有機リン系リガンド存在下で行うこともできるが、有機リン系リガンド存在下で反応を行う場合、有機リン系リガンドとしては、オルトトリルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン等を用いることができる。この場合、有機系リガンドは金属触媒に対して1～5当量用いることが好ましい。

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で

- 10 反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リン酸カリウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃で、反応を行うことができる。

[工程A11]

化合物(10a)をシアノ化試薬と反応させ、化合物(14a)を得る工程である。

- 20 シアノ化試薬としては、具体的には例えばシアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を用いることができる。シアノ化試薬化合物は1～20当量用いることが好ましい。

- 反応溶媒としては、例えばアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。反応温度は0℃から
- 25 150℃の温度で反応を行うことができる。

[工程A12]

- 37 -

化合物(14a)のシアノ基を加水分解して、化合物(15a)を得る工程である。反応条件としては、特に制限されるものではないが、シアノ基を加水分解してカルバモイル基に変換する反応に一般的に用いられている条件下で行うことができる。

- 5 反応溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒等を用いることができる。

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リ

- 10 チウム、アンモニア水等の塩基の水溶液を用いることができる。反応において過酸化水素水（好ましくは30%過酸化水素水）を加えて行うことができる。

反応温度は、0℃から150℃の温度で作用させて反応を行うことができる。

[工程A13]

化合物(16a)のR³を脱保護して、化合物(17a)を得る工程である。

- 15 化合物(16a)として、化合物(11a)、(12a)、(14a)、(15a)などを用いることができる。

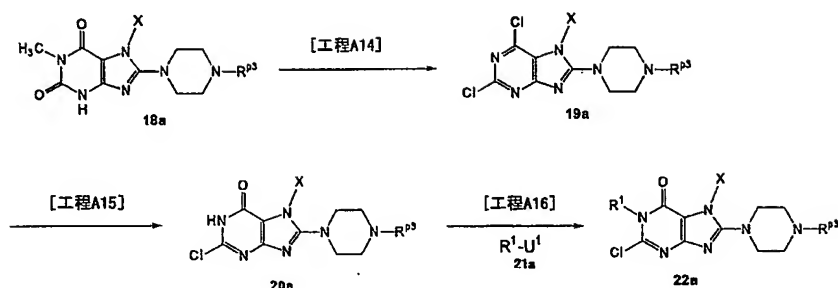
R³の脱保護反応の条件については、-NH-の保護基の脱離反応として、一般的に用いられている保護基を脱離させる反応条件下で行うことができる。

例えばR³がt-ブトキシカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール

- 20 溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸、ギ酸等の酸存在下で反応を行うことができる。

化合物(10a)製造の別法である。

- 38 -



[工程A14]

化合物(18a)をクロル化して、化合物(19a)を得る工程である。

- 反応条件としては特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられ
 5 ている反応条件下で行うことができるが、例えばオキシ塩化リン等の溶媒中、
 0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。クロル化剤は重量比で10
 ~200倍用いることが好ましい。

なお、R^{p3}がt-ブトキシカルボニル基など、オキシ塩化リンなどを用いる
 上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。

- 10 保護の条件としては特に制限されるものではないが、t-ブトキシカルボニル
 基の場合は、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロ
 リドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒
 中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸
 ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトウ
 15 ム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、二炭酸ジ-t-ブチル等の-NH-の
 保護試薬を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

[工程A15]

化合物(19a)を部分加水分解して化合物(20a)を得る工程である。

- 反応は、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基存在下で
 20 行う。塩基は1~10当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、ジメチル
 スルホキシド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランまたは水などの溶媒
 あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。反応温度は0℃から100℃

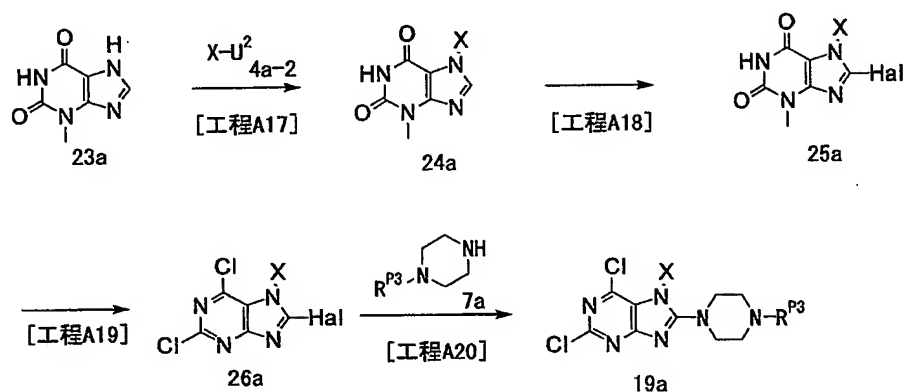
- 39 -

で反応を行うことができる。

[工程A16]

化合物(20a)と化合物(21a)を反応させ、化合物(22a)を得る工程である。製造方法Aの[工程A2]と同様の条件で反応を行うことができる。

5 化合物(19a)製造の別法である。



[工程A17]

化合物(23a) [CAS No. 1076-22-8]と化合物(4a-2)を置換反応させることにより、化合物(24a)を得る工程である。

10 製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程A18]

化合物(24a)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(25a)を得る工程である。

製造方法Aの[工程A5]と同様の条件で反応を行うことができる。

15 [工程A19]

化合物(25a)をクロル化して、化合物(26a)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、化合物(25a)およびオキシ塩化リン、五塩化リンまたはその混合物を溶媒中、もしくは無溶媒で0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。溶媒としては、例えばトルエン、

20 アセトニトリル、ジクロロエタン等を用いることができる。

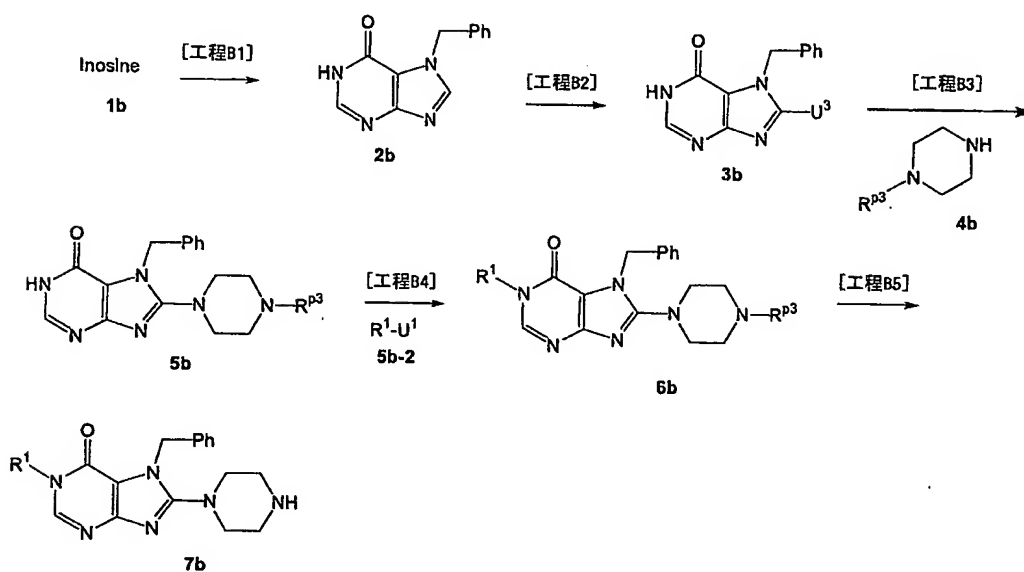
- 40 -

[工程A 20]

化合物(26a)と化合物(7a)を反応させて化合物(19a)を得る工程である

製造方法Aの[工程A6]と同様の反応条件で反応を行うことができる。

5 製造方法B



[工程B 1]

化合物(1b)をベンジル化した後に、糖鎖を切断して化合物(2b)を得る工程である。

- 10 反応条件としては、特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、ベンジルブロミドを0℃から150℃の温度で作用させ、その後、3～10当量の塩酸を加えて、0℃から150℃の温度で作用させ、糖鎖部分を切断して得られる。ベンジルブロミドは1～3当量用いることが好ましい。

[工程B 2]

化合物(2b)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(3b)を得る工程である。

- 41 -

ハロゲン化の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A 5〕と同様の条件で反応を行うことができる。

〔工程B 3〕

化合物(3 b)に化合物(4 b)を反応させ、化合物(5 b)を得る工程である。製造方法Aの〔工程A 6〕と同様の条件で反応を行うことができる。

〔工程B 4〕

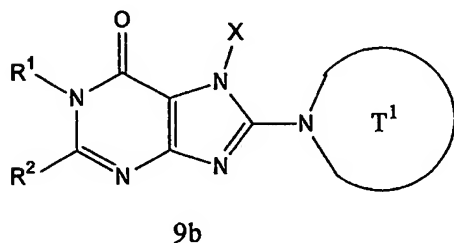
化合物(5 b)と化合物(5 b-2)を反応させ、化合物(6 b)を得る工程である。製造方法Aの〔工程A 2〕と同様の条件で反応を行うことができる。

〔工程B 5〕

10 化合物(6 b)のR³を脱保護して、化合物(7 b)を得る工程である。製造方法Aの〔工程A 1 3〕と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法B-2

上記製造方法Aの〔工程A 6〕において、化合物(7 a)のかわりに、H-T^{1a}で表される化合物(8 b)を、〔工程A 6〕と同様の条件下で反応させ、さらに上記〔工程A 7〕～〔工程A 1 3〕を適宜用いることにより、式

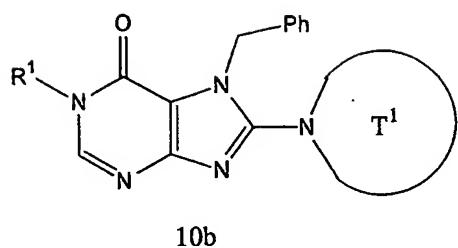


で表される化合物(9 b)を得ることができる。

また、上記製造方法Bの〔工程B 3〕において、化合物(3 b)のかわりに、H-T^{1a}で表される化合物(8 b)を、〔工程B 3〕と同様の条件下で反応させ、さらに上記〔工程B 4〕～〔工程B 6〕を適宜用いることにより、式

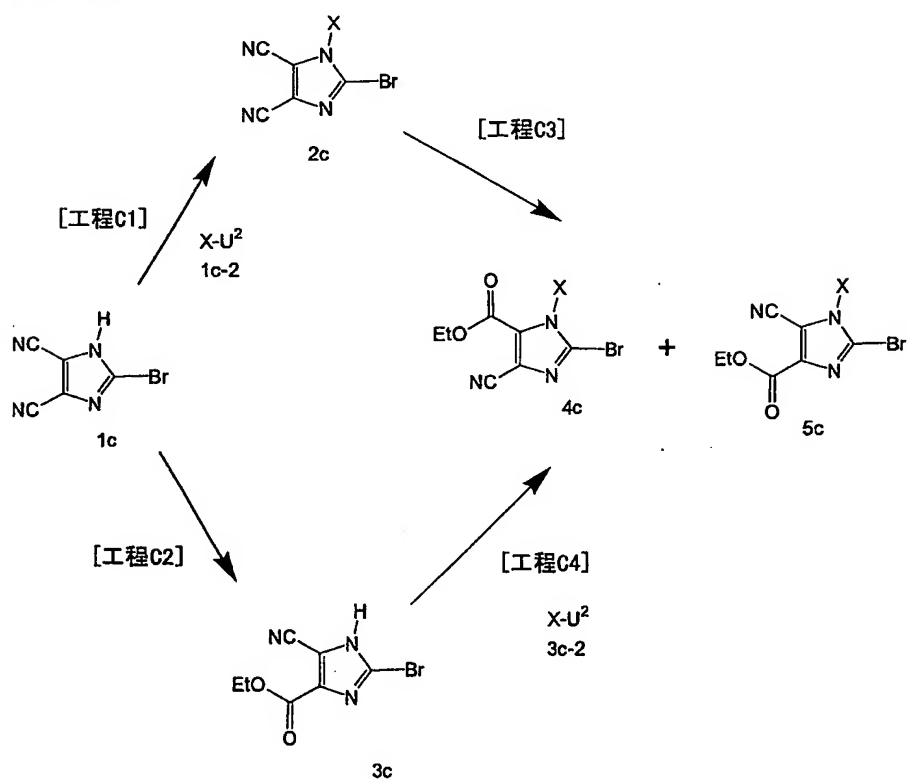
20

- 42 -

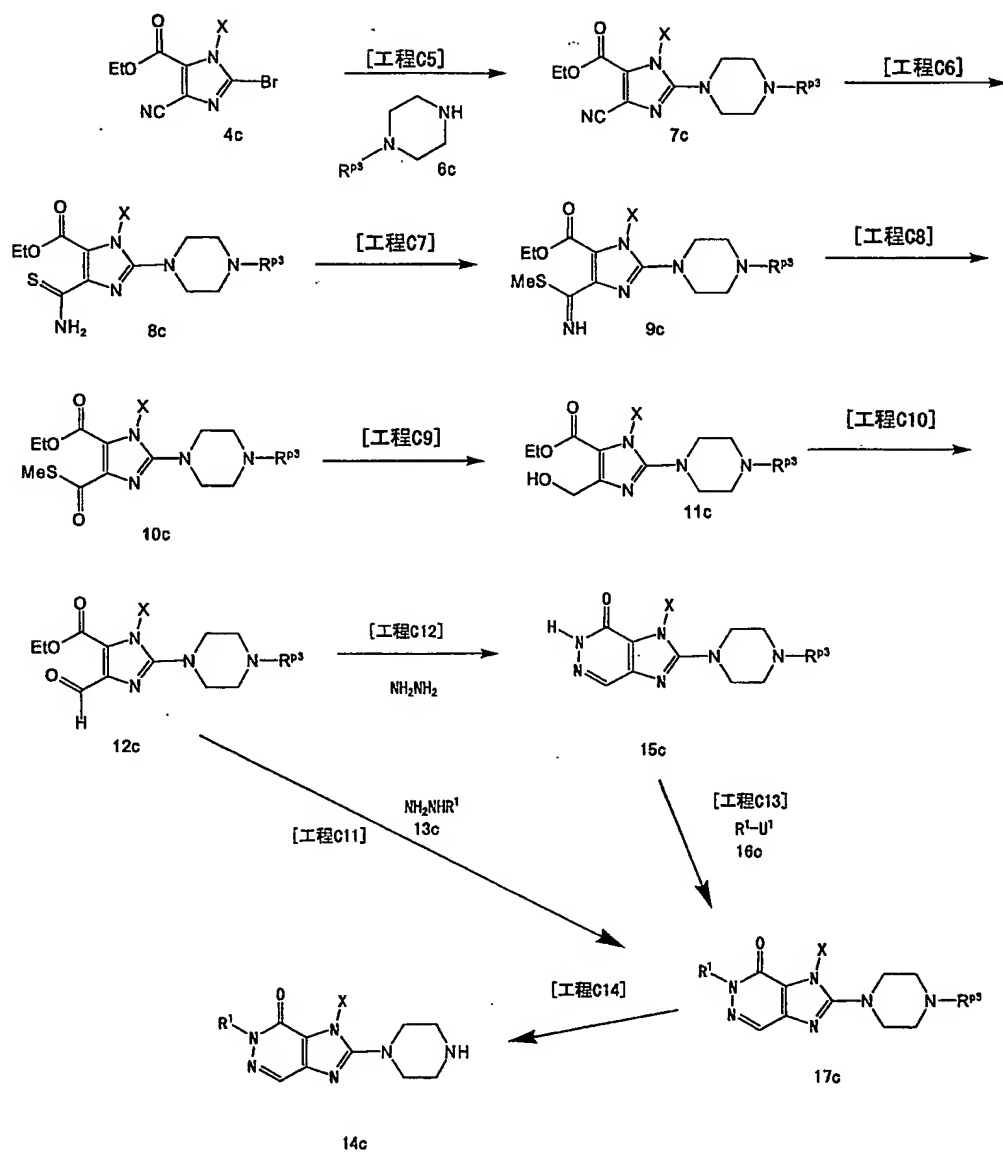


で表される化合物（10b）を得ることができる。化合物（8b）として好ましくは、ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステルなどをあげることができる。

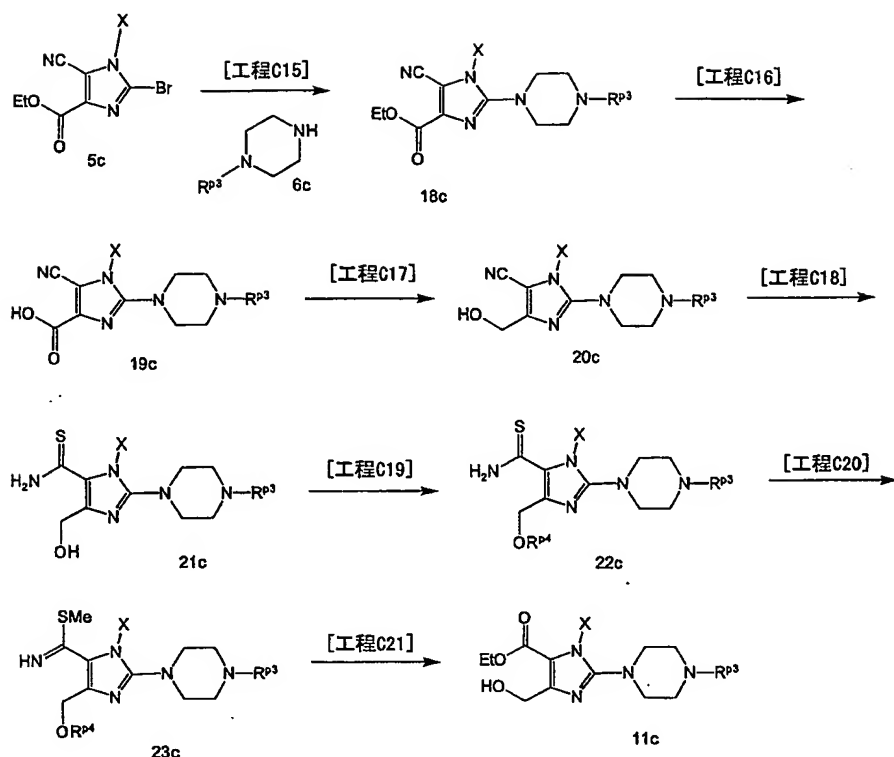
5 製造方法C



- 43 -



- 44 -



[工程C1]

化合物(1c)と化合物(1c-2)を反応させ、化合物(2c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

5 [工程C2]

化合物(1c)にエタノールを作用させ、化合物(3c)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、化合物(2c)のエタノール溶液中、硫酸、塩酸等の酸の存在下、加熱還流下で反応を行い、化合物(3c)を得ることができる。この場合、酸は1~2当量用いることが好ましい。

10 [工程C3]

化合物(2c)にエタノールを反応させ、化合物(4c)および(5c)を得る工程である。製造方法Cの[工程C2]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程C4]

化合物(3c)と化合物(3c-2)を反応させ、化合物(4c)および(5

- 45 -

c) を得る工程である。製造方法Aの[工程A 4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程C 5]

化合物(4 c)に化合物(6 c)を反応させ、化合物(7 c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A 6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程C 6]

化合物(7 c)のチオアミド化反応により、化合物(8 c)を得る工程である。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。チオアミド化反応を行うチオアミド化試薬としては硫化アンモニウム、硫化ナトリウム、硫化水素等を用いることができる。チオアミド化試薬は2~10当量用いることが好ましい。チオアミド化反応を行う試薬として硫化水素を用いる場合、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で反応を行う。反応温度は0℃から150℃で反応を行うことができる。

[工程C 7]

化合物(8 c)のメチル化試薬を反応させ、化合物(9 c)を得る工程である。メチル化試薬としては、テトラフルオロほう酸トリメチルオキシニウム、硫酸メチル、ヨウ化メチル、亜リン酸トリメチルなどを用いることができる。メチル化試薬は1.0~1.5当量用いることが好ましい。

メチル試薬としてテトラフルオロほう酸トリメチルオキシニウムを用いる場合、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒中、0℃から50℃の温度で反応を行い、化合物(9 c)を得ることができる。

メチル試薬として硫酸メチル、ヨウ化メチル、亜リン酸トリメチルを用いる場合、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下反応を行い、化合物(9 c)を得ることができる。この場合、塩基は

- 46 -

1. 0～1.5当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができ、反応温度は0℃から100℃で反応を行うことができる。

5 [工程C8]

化合物(9c)を加水分解することにより、化合物(10c)を得る工程である。

加水分解反応の条件としては、特に制限されるものではないが、エタノールと水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸等の酸の存在下、0℃から80℃の温度で、反応を行うことができる。この場合、酸は5～50当量用いることが好ましい。

なお、R¹³がt-ブトキシカルボニル基など、上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。保護基導入反応の条件としては特に制限されるものではないが、t-ブトキシカルボニル基の場合は、ジクロロメタン、
15 クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸-t-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。この場合、塩基は2～3当量用いることが好ましい。

20 [工程C9]

化合物(10c)に還元剤と反応させ、化合物(11c)を得る工程である。

還元反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、ベンゼン、エタノール、2-プロパノール、アセトン等の溶媒中、ラネーニッケルの存在下、0℃から50℃の温度で、水素を作用させるか、またはメタノール、エタノール、
25 2-メチル-2-プロパノールの溶媒、もしくは水-テトラヒドロフランの混合溶媒中、0℃から50℃の温度で、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用さ

- 47 -

せるか、または、メタノール、エタノール、2-メチル-2-プロパノール等の溶媒中、0℃から50℃の温度で、1～5当量の酢酸水銀等の水銀塩の存在下、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させることにより、反応を行うことができる。還元剤は2～3当量用いることが好ましい。

5 [工程C10]

化合物(11c)を酸化反応に付すことにより、化合物(12c)を得る工程である。

酸化反応が、二酸化マンガン、クロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウム等の酸化剤を用いる場合、反応溶媒としてはジクロロメタン、クロホルム等を用い、20℃から80℃の温度で反応を行い、化合物(12c)を得ることができる。また、スワン反応など一級アルコールからアルデヒドへの酸化反応に一般的に用いられている条件で行い、化合物(12c)を得ることができる。酸化剤は5～20当量用いることが好ましい。

[工程C11]

15 化合物(12c)に化合物(13c)を反応させ、化合物(17c)を得る工程である。この場合、化合物(13c)は2～10当量用いることが好ましい。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、1-メチル-2-ピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、(12c)および(13c)を混
20 合し、20℃から150℃の温度で反応を行い、化合物(17c)を得ることができる。

[工程C12]

化合物(12c)にヒドラジンを反応させ、化合物(15c)を得る工程である。製造方法Cの[工程C11]と同様の条件で反応を行うことができる。ヒドラ
25 ジンは2～10当量用いることが好ましい。

[工程C13]

- 48 -

化合物(15c)と化合物(16c)を置換反応させることにより、化合物(17c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A2]と同様の条件で反応を行うことができる。化合物(16c)は1～3当量用いることが好ましい。

[工程C14]

- 5 化合物(17c)のR³を脱保護して、化合物(14c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程C15]

化合物(5c)に化合物(6c)を反応させ、化合物(18c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

- 10 [工程C16]

化合物(18c)の加水分解反応により、化合物(19c)を得る工程である。

加水分解反応の反応条件として、特に制限されるものではないが、例えば、化合物(18c)を塩基存在下、0℃から100℃の温度で反応を行い、化合物(19c)を得ることができる。

- 15 反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を用いることができる。塩基は1～2当量用いることが好ましい。

[工程C17]

- 20 化合物(19c)に還元剤を反応させ、化合物(20c)を得る工程である。還元反応の反応条件としては、カルボン酸からメチルアルコールへの還元反応に一般的に用いられている反応条件で行うことができる。

還元剤としては、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、ボランメチルスルフィド錯体等のボラン誘導体または水素化ほう素ナトリウム等を用いることができる。

- 25 還元剤は5～30当量用いることが好ましい。

還元剤としてボラン誘導体を用いる場合、反応溶媒として1,4-ジオキサン、

- 49 -

テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用い、 -78°C から 35°C で反応を行い、化合物(20 c)を得ることができる。

または還元剤として水素化ほう素ナトリウムを用いる場合、まず化合物(19 c)とクロロギ酸イソブチル等の活性化剤と -78°C から 20°C の温度で反応を行5
う。次いで -78°C から 35°C の温度で水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させ、化合物(20 c)を得ることができる。反応溶媒として1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。

[工程C18]

化合物(20 c)のチオアミド化反応により、化合物(21 c)を得る工程で10
ある。製造方法Cの[工程C6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程C19]

化合物(21 c)を塩基存在下、シリル化剤と反応させ、化合物(22 c)を得る工程である。

反応溶媒としては、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。15
塩基としてはイミダゾール、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。シリル化剤としては*t*-ブチルジメチルクロロシラン、*t*-ブチルクロロジフェニルシラン等を用いることができる。塩基は1.0~1.5当量、シリル化剤は1.0~1.5当量用いることが好ましい。反応温度は 0°C から 80°C で反応を行う20
ことができる。

[工程C20]

化合物(22 c)のメチル化により、化合物(23 c)を得る工程である。

製造方法Cの[工程C7]と同様の条件で反応を行うことができる。

25 [工程C21]

化合物(23 c)を加水分解することにより、化合物(24 c)を得る工程で

- 50 -

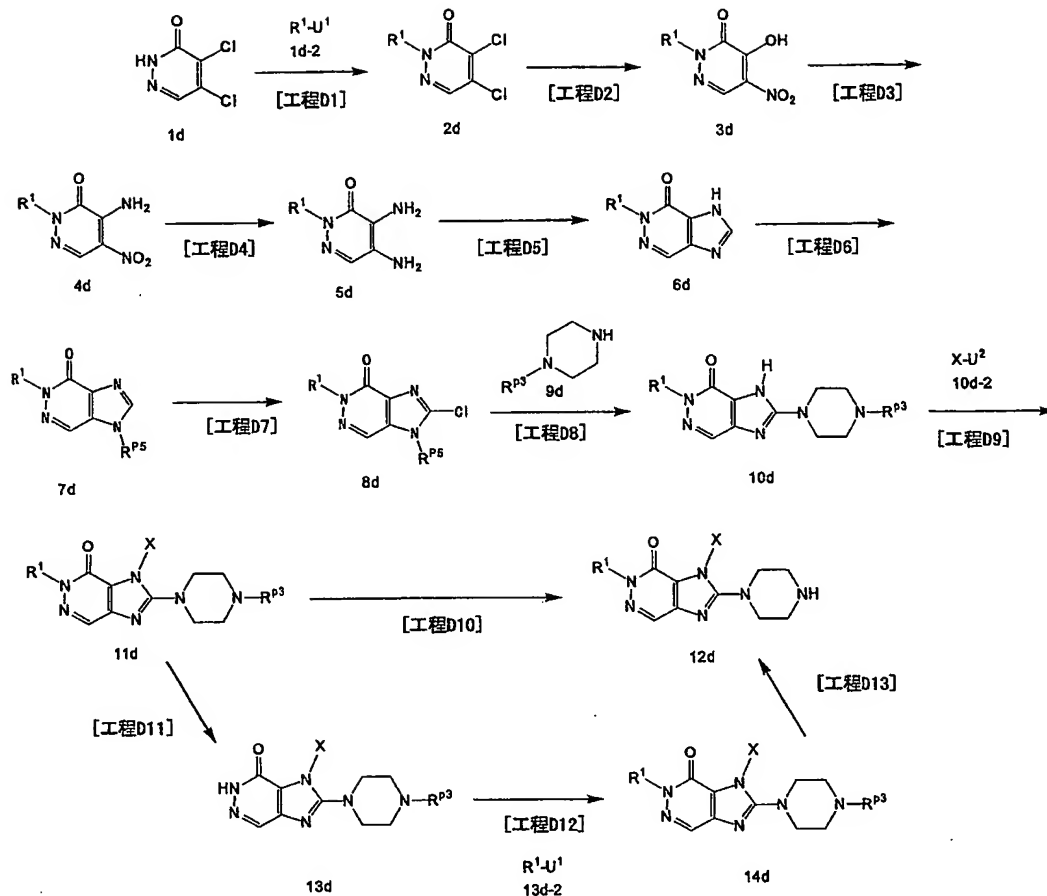
ある。

加水分解反応の条件としては、特に制限されるものではないが、エタノールと水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸などの酸の存在下、50℃から100℃の温度で反応を行い、化合物(24c)を得ることができる。

- 5 こうした反応条件が $-R^{P3}$ の脱保護を伴う場合、 $-NH-$ を保護反応により再保護する。特に制限されるものではないが、例えば、具体例として、 R^{P3} がt-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の
- 10 存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸-t-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

製造方法D

- 51 -



[工程D1]

化合物(1d)と化合物(1d-2)を反応させることにより、化合物(2d)を得る工程である。

- 5 化合物(1d-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド、2-ブロモアセトフェノン、クロロメチルベンジルエーテル、プロモアセトニトリル等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。化合物(1d-2)は1~1.5当量用いることが好ましい。
- 10

反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、ジクロ

- 52 -

ロメタンなどを用いることができる。反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0]. ウンデセン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム等を用いることができる。この場合、塩

5 基を1~1.5当量用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃で反応を行うことができる。

[工程D2]

化合物(2d)に亜硝酸塩を作用させることにより、化合物(3d)を得る工程である。

10 反応溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等の溶媒と水との混合溶媒を用いることができる。亜硝酸塩として亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム等を用いることができる。亜硝酸塩は3~5当量用いることが好ましい。反応温度は20℃から120℃で反応を行うことができる。

15 [工程D3]

化合物(3d)とアンモニアを反応させることにより、化合物(4d)を得る工程である。アンモニアは10~20当量用いることが好ましい。

反応条件としては、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン等の溶媒中、20℃から200℃の温度で、反応を行うことができる。

20 [工程D4]

化合物(4d)を水素雰囲気下あるいは2~3当量のヒドラジン存在下、金属触媒を用いて、接触還元を行うことにより、化合物(5d)を得る工程である。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、水、また

25 たはこれらの混合溶媒を用いることができる。金属触媒としては、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を用いることができる。金属触媒は質量比で0.

- 53 -

5～10%の量を用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

[工程D5]

化合物(5d)にオルトギ酸エステルを反応させることにより、化合物(6d)を得る工程である。

反応は、無水酢酸等のカルボン酸無水物の存在下で行う。オルトギ酸エステルとしては、オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチルなどを用いることができる。オルトギ酸エステルは質量比で1～20倍の量、カルボン酸無水物は3～10当量用いることが好ましい。反応温度は20℃から200℃で行うことができる

10 [工程D6]

化合物(6d)の1位のNH基を保護し、化合物(7d)を得る工程である。

保護剤としてはN,N-ジメチルスルファモイルクロライド、塩化トリチル、二炭酸ジ-*t*-ブチル、ベンジルブロマイド等を用いることができる。保護剤は1～1.5当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等を用いることができる。塩基としては、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。塩基は通常1.2当量用いることが好ましいが、保護剤が二炭酸ジ-*t*-ブチルの場合
15 0.005～0.1当量の4-ジメチルアミノピリジンを用いることが好ましい。
20 反応温度は20℃から200℃で反応を行うことができる。

[工程D7]

化合物(7d)のクロル化により、化合物(8d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。

25 化合物(7d)を-100℃から20℃の温度で塩基を反応させ、次いでクロル化試薬を作用させ、化合物(8d)を得ることができる。またクロル化試薬の存

- 54 -

- 在下で塩基を反応させ、化合物（8 d）を得ることができる。反応溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等を用いることができる。塩基としては *n*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、マグネシウムジイソプロピルアミド等を用いることができる。
- 5 塩基は1～1.5当量用いることが好ましい。クロル化試薬としては、ヘキサクロロエタン、N-クロロコハク酸イミド等を用いることができる。クロル化試薬は1～3当量用いることが好ましい。

[工程D 8]

- 10 化合物（8 d）に化合物（9 d）を反応させ、化合物（10 d）を得る工程である。製造方法Aの[工程A 6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程D 9]

- 化合物（10 d）と化合物（10 d-2）を置換反応させることにより、化合物（11 d）を得る工程である。製造方法Aの[工程A 4]と同様の条件で反応を行
- 15 うことができる。

[工程D 10]

化合物（11 d）のR^{p3}を脱保護して、化合物（12 d）を得る工程である。製造方法Aの[工程A 13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程D 11]

- 20 化合物（11 d）の5位置換の脱アルキル化反応により、化合物（13 d）を得る工程である。脱アルキル化反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば、以下のように行うことができる。

- R¹がベンジルオキシメチルの場合、化合物（11 d）のジクロロメタン等の溶液中、-100℃から20℃の温度で、3～10当量の三臭化ほう素または三
- 25 塩化ほう素等を反応させて、化合物（13 d）を得ることができる。

こうした反応条件がR^{p3}の脱保護を伴う場合、-NH-を保護反応により再

- 55 -

保護する。特に制限されるものではないが、例えば、具体例として、 R^{P3} が *t*-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、*N,N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸ジ-*t*-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

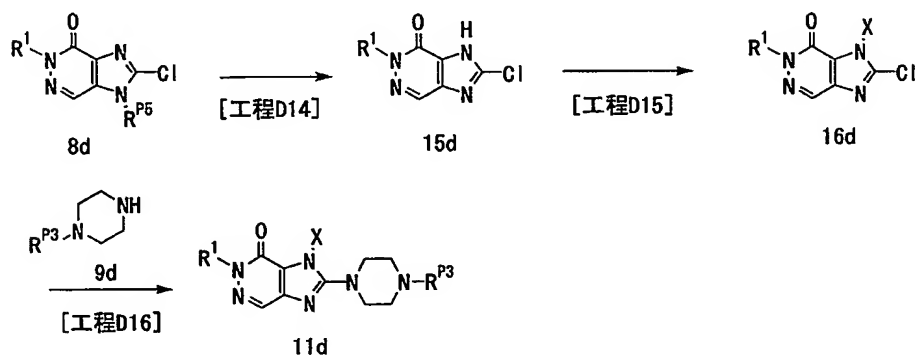
[工程D12]

化合物(13d)と化合物(13d-2)を反応させることにより、化合物(14d)を得る工程である。製造方法Dの[工程D1]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程D13]

化合物(14d)の R^{P3} を脱保護して、化合物(12d)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

化合物(11d)製造の別法である。



[工程D14]

化合物(8d)を脱保護して、化合物(15d)を得る工程である。

脱保護の方法は保護基に合わせて一般的に用いられている条件にて反応を行うことができる。例えば *t*-ブトキシカルボニル基の場合は、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、水あるいはこれらの混合溶媒中、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、アンモニアなどの塩基を、0℃

- 56 -

から100℃で作用させて脱保護することができる。なお前工程のクロル化の反応の後処理でこれらの溶媒、塩基を加えることによって化合物(8d)を単離することなく脱保護することもできる。

[工程D15]

- 5 化合物(15d)にXを導入して化合物(16d)を得る工程である。
反応条件としては、製造方法Aの[工程A4]と同様にX-U²を反応させることができる。

- またアルコール(X-OH)を光延反応によって導入することもできる。すなわち、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アルコール(X-OH)とアゾジカルボン酸ジアルキルエステル、トリフェニルホスフィンを-70度から50度で反応させることにより化合物(16d)を得ることができる。

[工程D16]

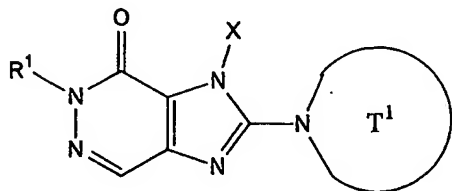
化合物(16d)と化合物(9d)を反応させて、化合物(11d)を得る工程である。

- 15 製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で行うことができる。

製造方法E

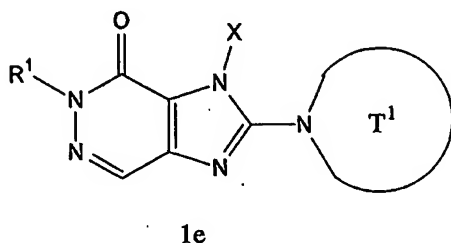
上記製造方法Cの[工程C5]または[工程C15]において、化合物(6c)のかわりに、H-T^{1a}で表される化合物(8b)を、[工程C5]と同様の条件下で反応させ、さらに上記[工程C6]～[工程C21]を適宜用いること

- 20 により、式

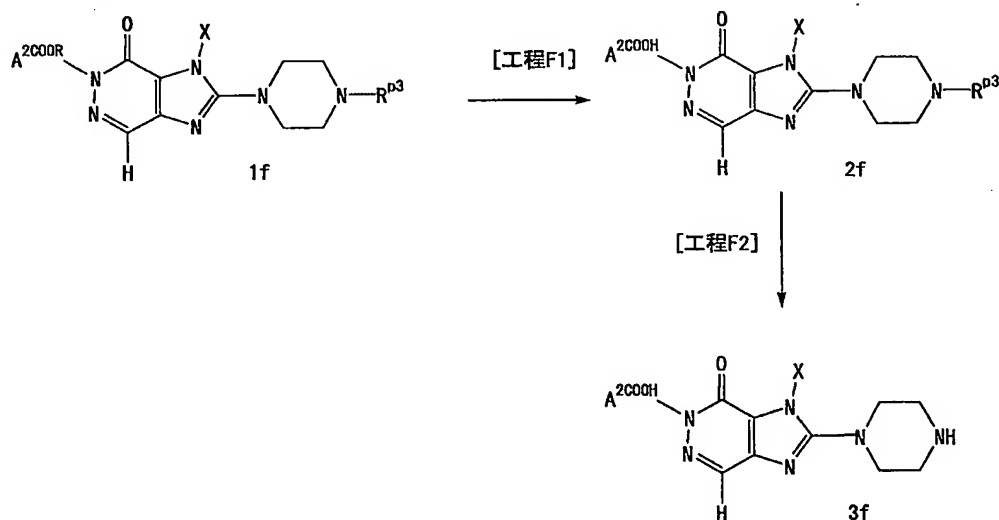


1e

で表される化合物(1e)を得ることができる。



製造方法 F

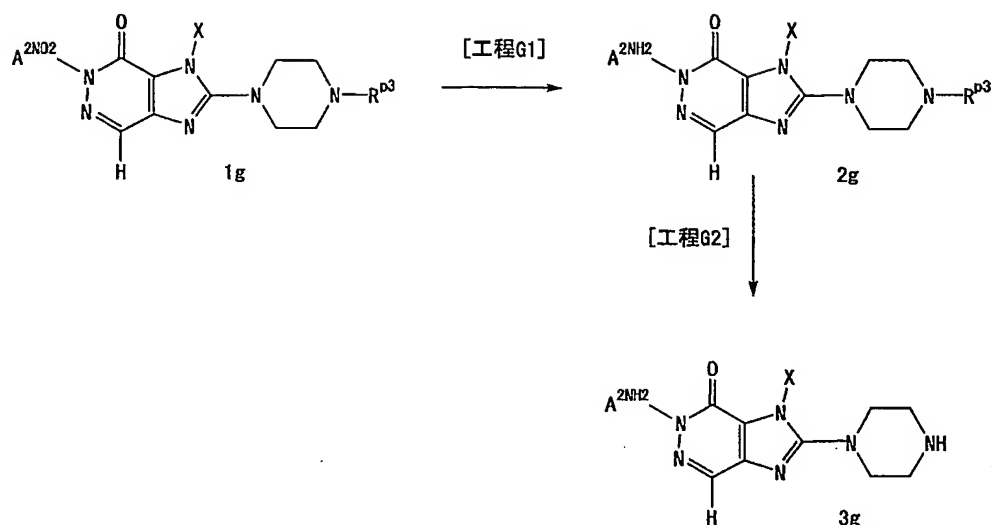


10 る。製造方法Cの〔工程C16〕と同様の条件で反応を行うことができる。

化合物(2f)のR³を脱保護して、化合物(3f)を得る工程である。製造方法Aの「工程A13」と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法G

- 58 -



[工程 G 1]

化合物（1 g）のニトロ基を還元して、化合物（2 g）を得る工程である。

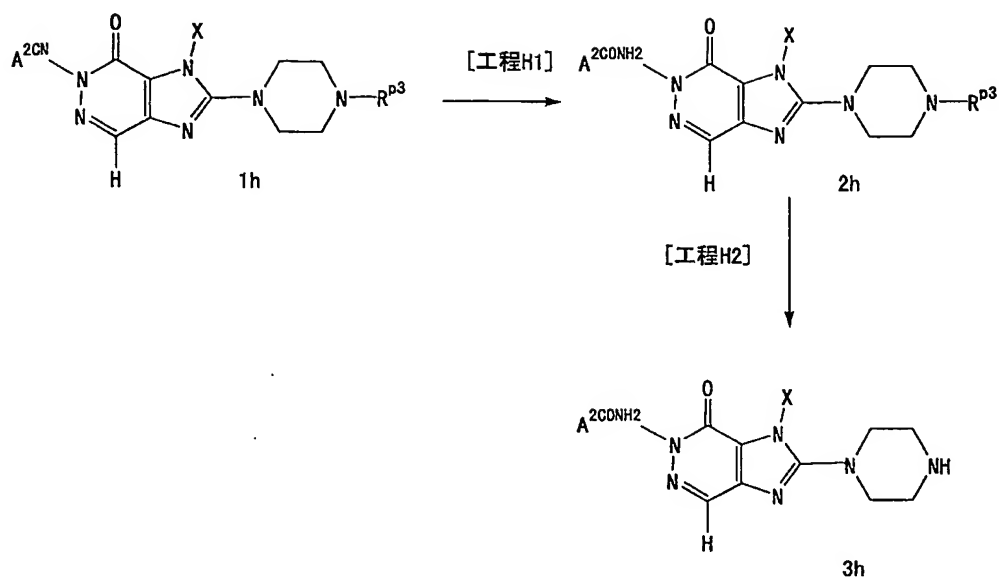
- 反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水等、あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。還元剤としては、鉄、錫、亜鉛等を用いることができる。触媒としては塩酸、または塩化アンモニウム等のアンモニウム塩を用いることができる。反応温度は20℃から120℃で反応を行うことができる。

[工程 G 2]

- 10 化合物（2 g）のR^{p3}を脱保護して、化合物（3 g）を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法H

- 59 -



[工程H1]

化合物（1h）のニトリル基を加水分解して、化合物（2h）を得る工程である。

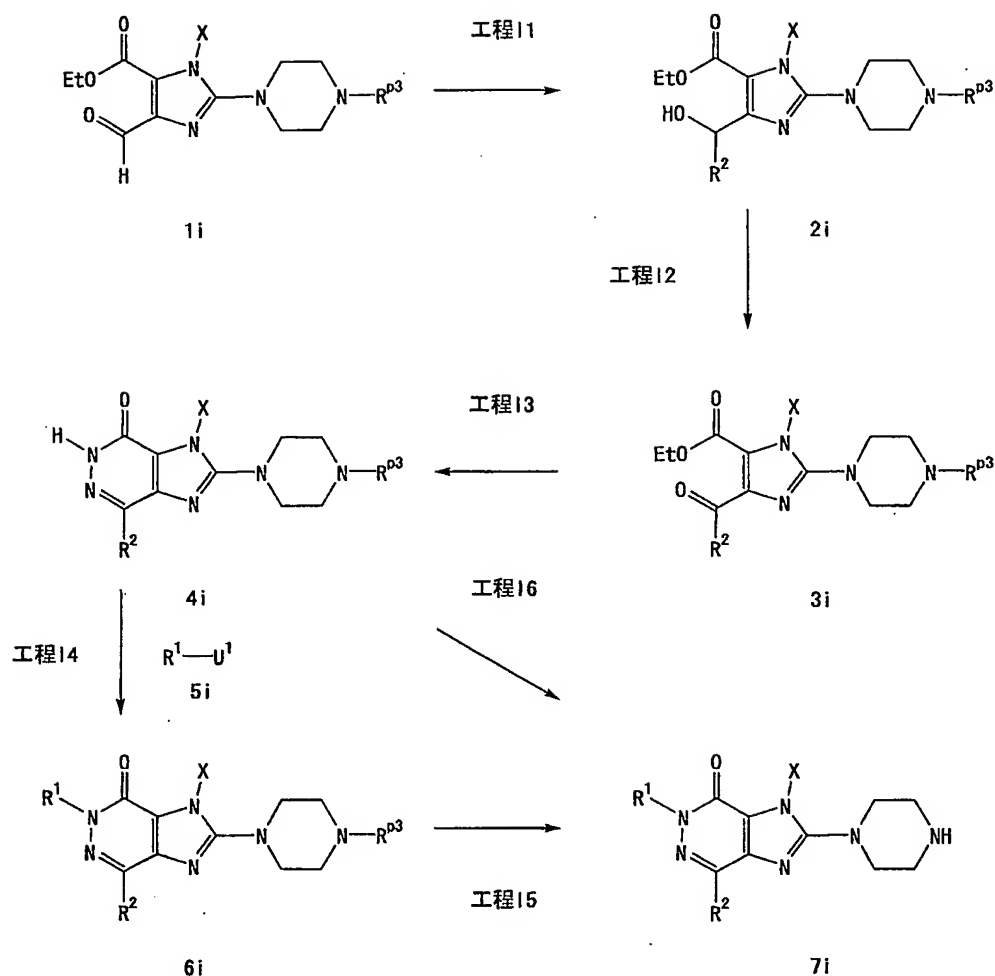
- 5 反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。
 化合物（1h）を -20°C から 50°C の温度で塩基の存在下、過酸化水素を反応させ、化合物（2h）を得ることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。塩基としては、アンモニアまたはトリエチルアミン等のアルキルアミンを用いることができる。
- 10

[工程H2]

化合物（2h）の $\text{R}^{\text{p}3}$ を脱保護して、化合物（3h）を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法I

- 60 -



[工程 I 1]

化合物 (1 i) にアルキル金属剤またはアリール金属剤を反応させ化合物 (2 i) を得る工程である。

- 5 反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。
- 化合物 (1 i) に -100℃ から 100℃ の温度で、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アルキルリチウム、アリールリチウム、アルキルグリニヤール、アリールグリニヤール等を反応させることができる。または、0℃ から 50℃ の温度で、N, N-ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリドン等の溶媒中、アルキル亜鉛、アリール亜鉛を反応させることができる。
- 10

- 61 -

[工程 I 2]

化合物 (2 i) を酸化して化合物 (3 i) を得る工程である。

酸化剤としては、一般的にアルコールの酸化に用いられている試薬を用いることができる。具体的には例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、2
5 0℃から100℃までの温度で、二酸化マンガンを用いることができる。または、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、20℃から100℃までの温度で、三酸化硫黄ピリジンを用いることもできる。または、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、-50℃から50℃の温度で、デスマーチン パーヨーディナン (D
e s s - M a r t i n p e r i o d i n a n e) を用いることができる。

10 [工程 I 3]

化合物 (3 i) にヒドラジンを反応させ、化合物 (4 i) を得る工程である。
製造方法 C の [工程 C 1 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 I 4]

化合物 (4 i) と化合物 (5 i) を置換反応させることにより、化合物 (6
15 i) を得る工程である。製造方法 [工程 A 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 I 5]

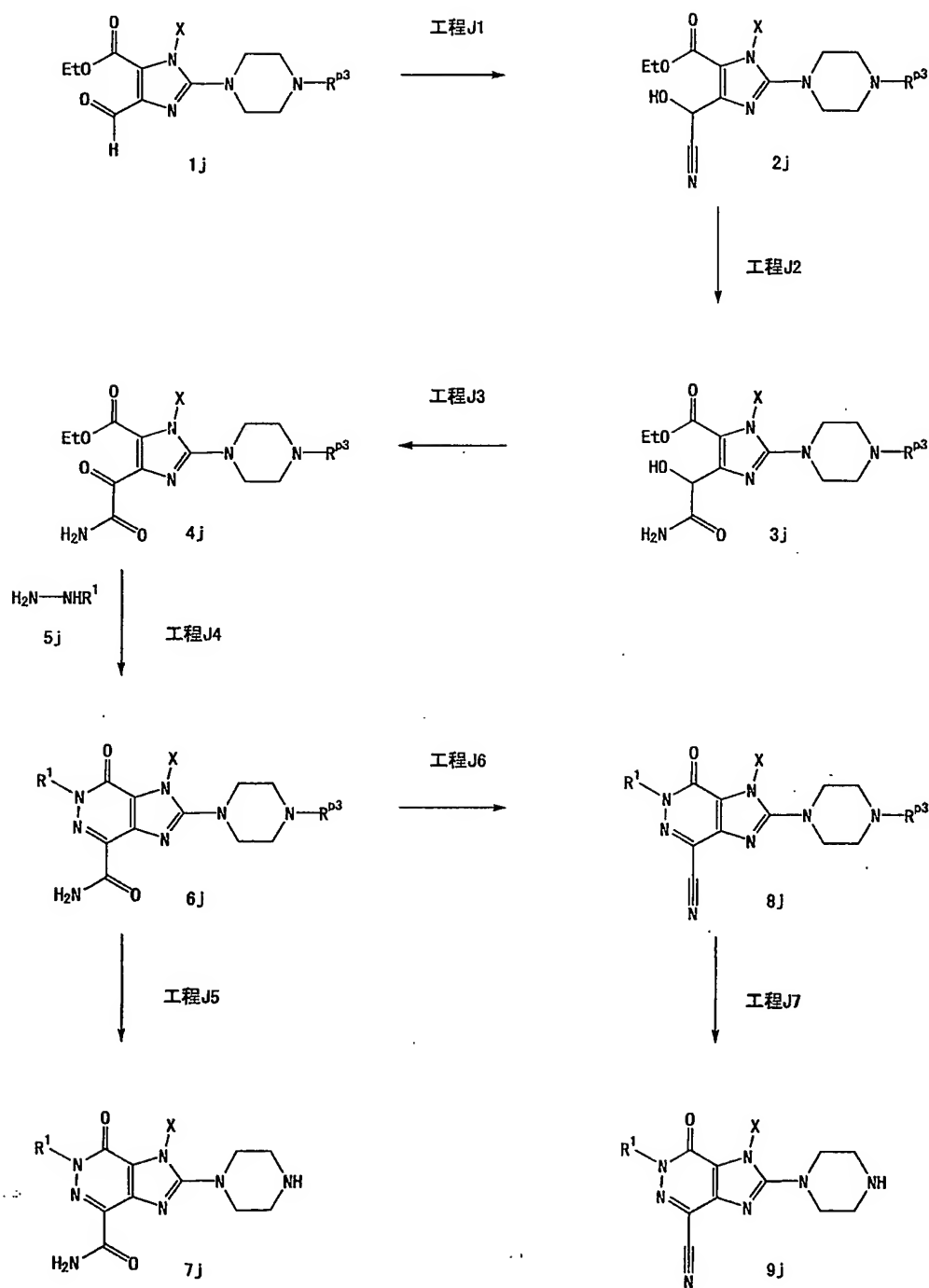
化合物 (6 i) の R^{P3} を脱保護して、化合物 (7 i) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

20 [工程 I 6]

式中の化合物 (7 i) の R^1 が H の場合、化合物 (4 i) の R^{P3} を脱保護して、化合物 (7 i) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法 J

- 62 -



[工程 J 1]

触媒の存在下、化合物 (1 j) にシアノ化剤を反応させ、化合物 (2 j) を得

- 63 -

る工程である。

シアノ化剤としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を用いることができる。触媒としては酢酸等を用いることができる。溶媒としては、例えばアセトニトリル等を用いることができる。反応温度は0℃から100℃で反応を行

5 うことができる。

[工程 J 2]

化合物 (2 j) のニトリル基を加水分解して、化合物 (3 j) を得る工程である。製造方法 H の [工程 H 1] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 J 3]

10 化合物 (3 j) の水酸基を酸化して、化合物 (4 j) を得る工程である。製造方法 I の [工程 I 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 J 4]

化合物 (4 j) に化合物 (5 j) を反応させ、化合物 (6 j) を得る工程である。製造方法 C の [工程 C 1 1] と同様の条件で反応を行うことができる。

15 [工程 J 5]

化合物 (6 j) の R^3 を脱保護して、化合物 (7 j) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 J 6]

20 化合物 (6 j) のカルバモイル基を塩基の存在下、脱水して、化合物 (8 j) を得る工程である。

脱水剤として、例えばオキシ塩化リンを用いることができる。塩基としてはトリエチルアミン等のアルキルアミンを用いることができる。溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム等を用いることができる。または無溶媒で反応を行うことができる。反応温度は、0℃から100℃で反応を行うことができる。

25 [工程 J 7]

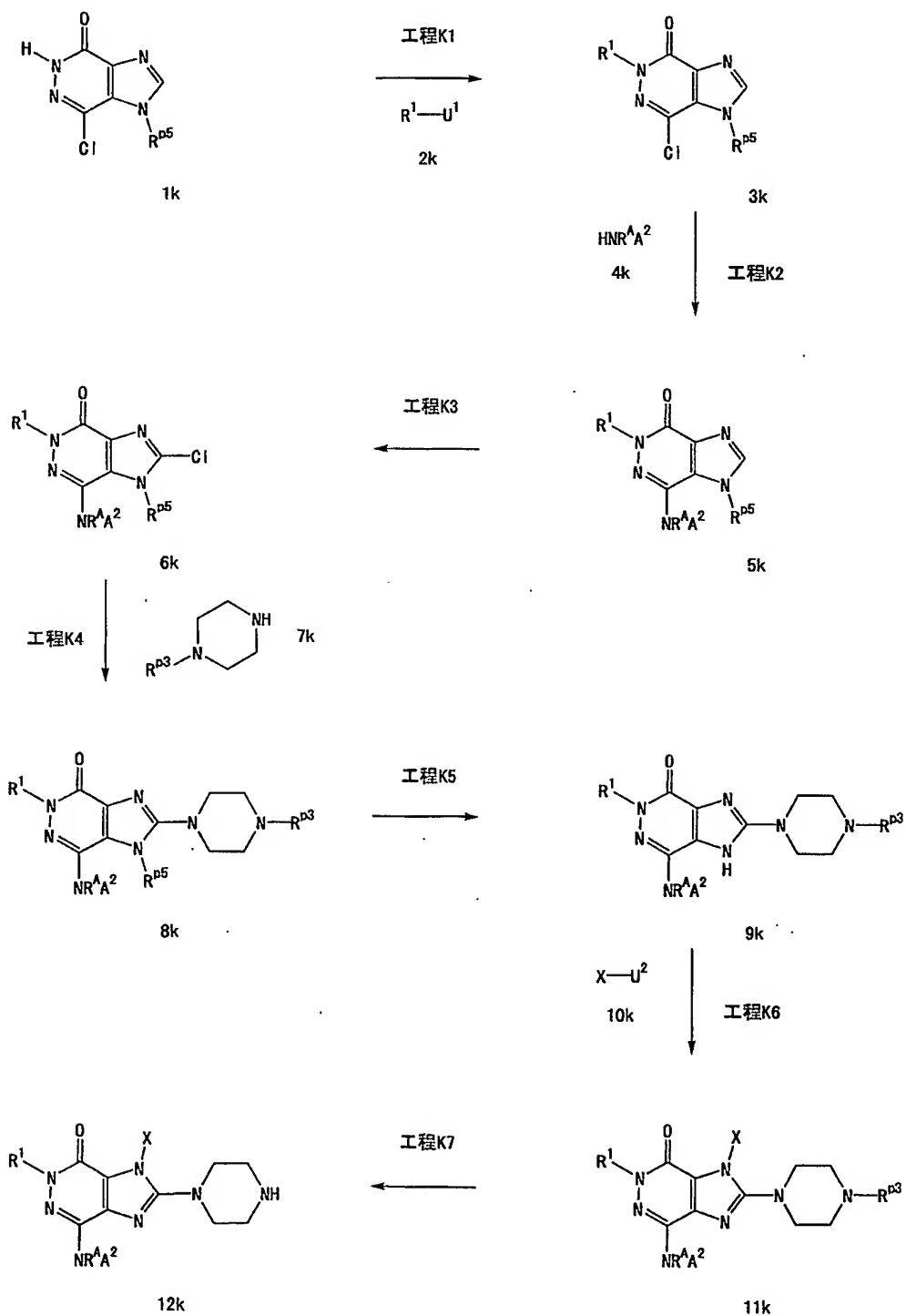
化合物 (8 j) の R^3 を脱保護して、化合物 (9 j) を得る工程である。製

- 6 4 -

造方法Aの〔工程A 1 3〕と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法K

- 65 -



[工程K 1]

- 66 -

化合物（１ｋ）と化合物（２ｋ）を置換反応させることにより、化合物（３ｋ）を得る工程である。製造方法Ａの〔工程Ａ２〕と同様の条件で反応を行うことができる。

〔工程Ｋ２〕

- ５ 化合物（３ｋ）と化合物（４ｋ）を置換反応させることにより、化合物（５ｋ）を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、１－メチルー２－ピロリドン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、または無溶媒で、（３ｋ）および（４ｋ）を混合し、

１０ ２０℃から２００℃の温度で反応を行い、化合物（５ｋ）を得ることができる。

〔工程Ｋ３〕

化合物（５ｋ）のクロル化により、化合物（６ｋ）を得る工程である。製造方法Ｄの〔工程Ｄ７〕と同様の条件で反応を行うことができる。

〔工程Ｋ４〕

- １５ 化合物（６ｋ）に化合物（７ｋ）を反応させ、化合物（８ｋ）を得る工程である。製造方法Ａの〔工程Ａ６〕と同様の条件で反応を行うことができる。

〔工程Ｋ５〕

化合物（８ｋ）の R^{p5} を脱保護して、化合物（９ｋ）を得る工程である。

- R^{p5} の脱保護反応の条件としては、NH基保護基の脱離反応として、一般的
- ２０ に用いられている条件で行うことができる。

例えば、 R^{p5} がベンジル基の場合、液化アンモニア中で、－７８℃から－３０℃の反応温度で、リチウム、ナトリウム等の金属を用いて反応を行うことができる。

〔工程Ｋ６〕

- ２５ 化合物（９ｋ）と化合物（１０ｋ）を置換反応させ、化合物（１１ｋ）を得る工程である。製造方法Ａの〔工程Ａ４〕と同様の条件で反応を行うことができ

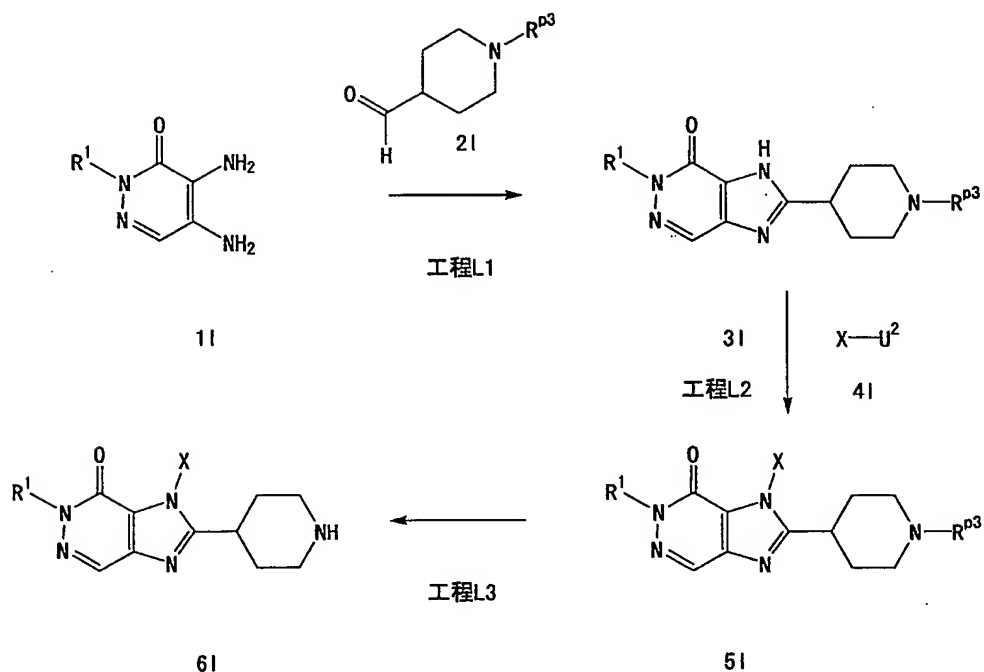
- 67 -

る。

[工程 K 7]

化合物 (11k) の R^{p3} を脱保護して、化合物 (12k) を得る工程である。
製造方法 A の [工程 A 13] と同様の条件で反応を行うことができる。

5 製造方法 L



[工程 L 1]

化合物 (11) と化合物 (21) を酸化剤の存在下で反応させ、化合物 (31) を得る工程である。

- 10 酸化剤としては、塩化鉄 (III) 等の塩を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水等を用いることができる。反応温度は 20°C から 100°C で反応を行うことができる。

こうした反応条件が $N-R^{p3}$ の脱保護を伴う場合、アミノ基を保護反応により再保護する。特に制限される物ではないが、例えば、具体例として、 R^{p3} が t

- 15 ーブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、 N, N -

- 68 -

ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸ジ-*t*-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

5 [工程L2]

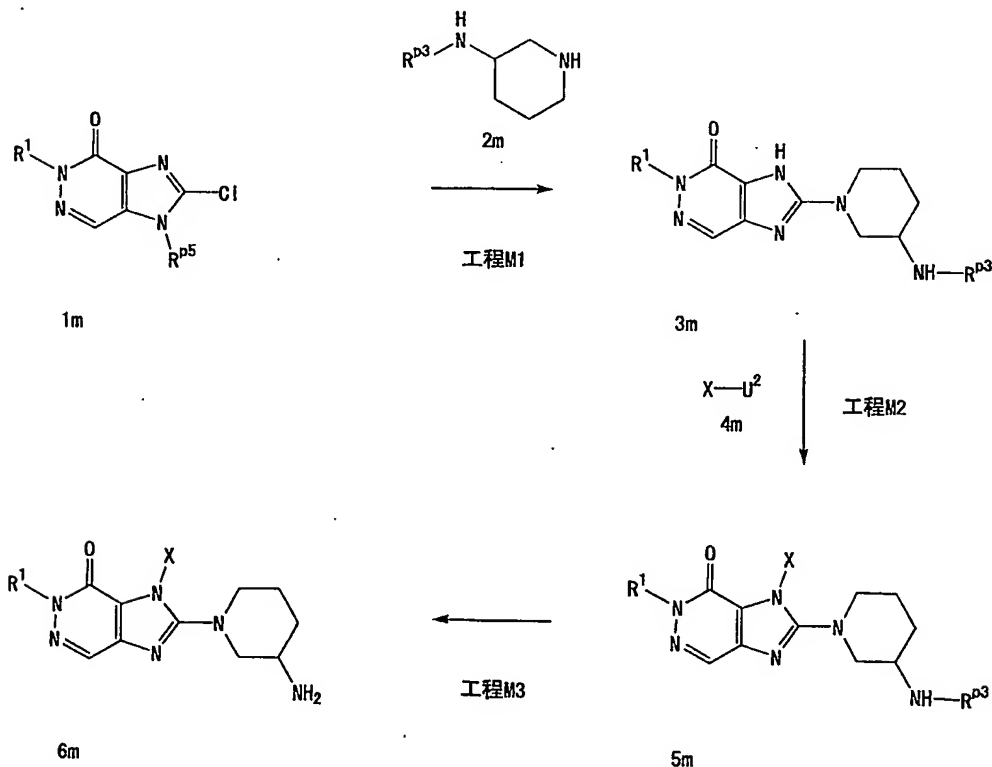
化合物(31)と化合物(41)を反応させ、化合物(51)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程L3]

化合物(51)のR^{p3}を脱保護して、化合物(61)を得る工程である。製

10 造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法M



[工程M1]

化合物(1m)に化合物(2m)を反応させ、化合物(3m)を得る工程であ

- 69 -

る。製造方法Aの〔工程A 6〕と同様の条件で行うことができる。

〔工程M 2〕

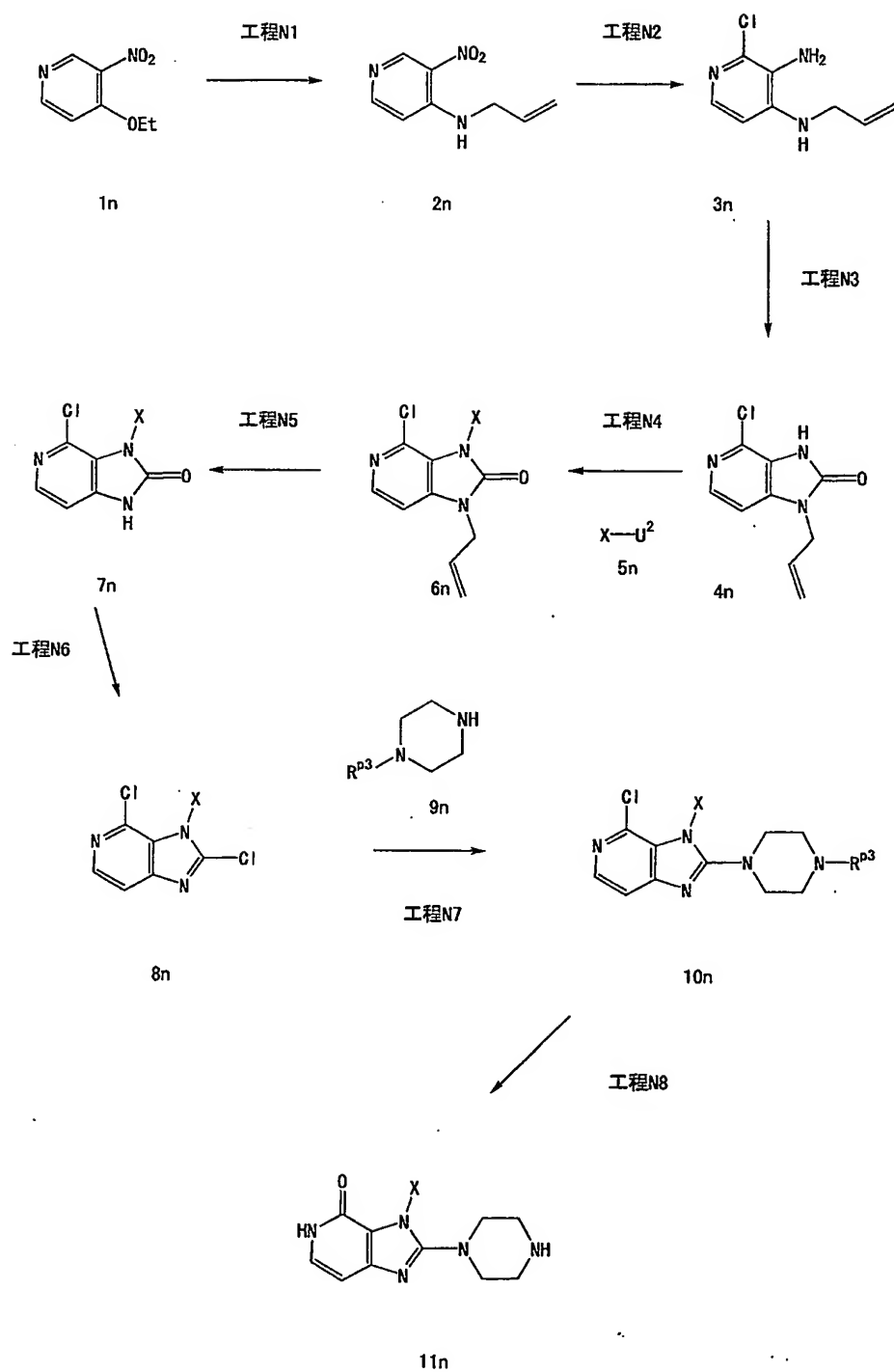
化合物（3 m）と化合物（4 m）を反応させ、化合物（5 m）を得る工程である。製造方法Aの〔工程A 4〕と同様の条件で反応を行うことができる。

5 〔工程M 3〕

化合物（5 m）のR³を脱保護して、化合物（6 m）を得る工程である。製造方法Aの〔工程A 1 3〕と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法N

- 70 -



[工程N1]

化合物(1n)にアリルアミンを反応させ、化合物(2n)を得る工程である。

- 71 -

反応温度は20℃から150℃で反応を行うことができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。

[工程N2]

化合物(2n)をクロル化しながら、還元することにより、化合物(3n)を得る工程である。

還元剤としては、塩化錫等の錫塩を用いることができる。溶媒としては濃塩酸を用いることができる。反応温度は20℃から150℃で反応を行うことができる。

[工程N3]

10 化合物(3n)に炭酸N,N'-ジスクシンイミジルを反応させることにより、化合物(4n)を得る工程である。

反応はアセトニトリル、テトラヒドロフラン等の溶媒を用いることができる。反応温度としては、20℃から100℃で行うことができる。

[工程N4]

15 化合物(4n)と化合物(5n)を反応させ、化合物(6n)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程N5]

化合物(6n)のアリル基を脱離させて化合物(7n)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、水等の溶媒中、20℃
20 から100℃で、オスmium酸および過ヨウ素酸ナトリウムを作用させ、化合物(7n)を得ることができる。

[工程N6]

化合物(7n)をクロル化して、化合物(8n)を得る工程である。

25 反応条件としては、特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件で行うことができる。例えば、オキシ塩化リン等の溶媒中、

- 72 -

五塩化リンの試薬を、0℃から150℃の温度で作用させて、化合物(8n)を得ることができる。

[工程N7]

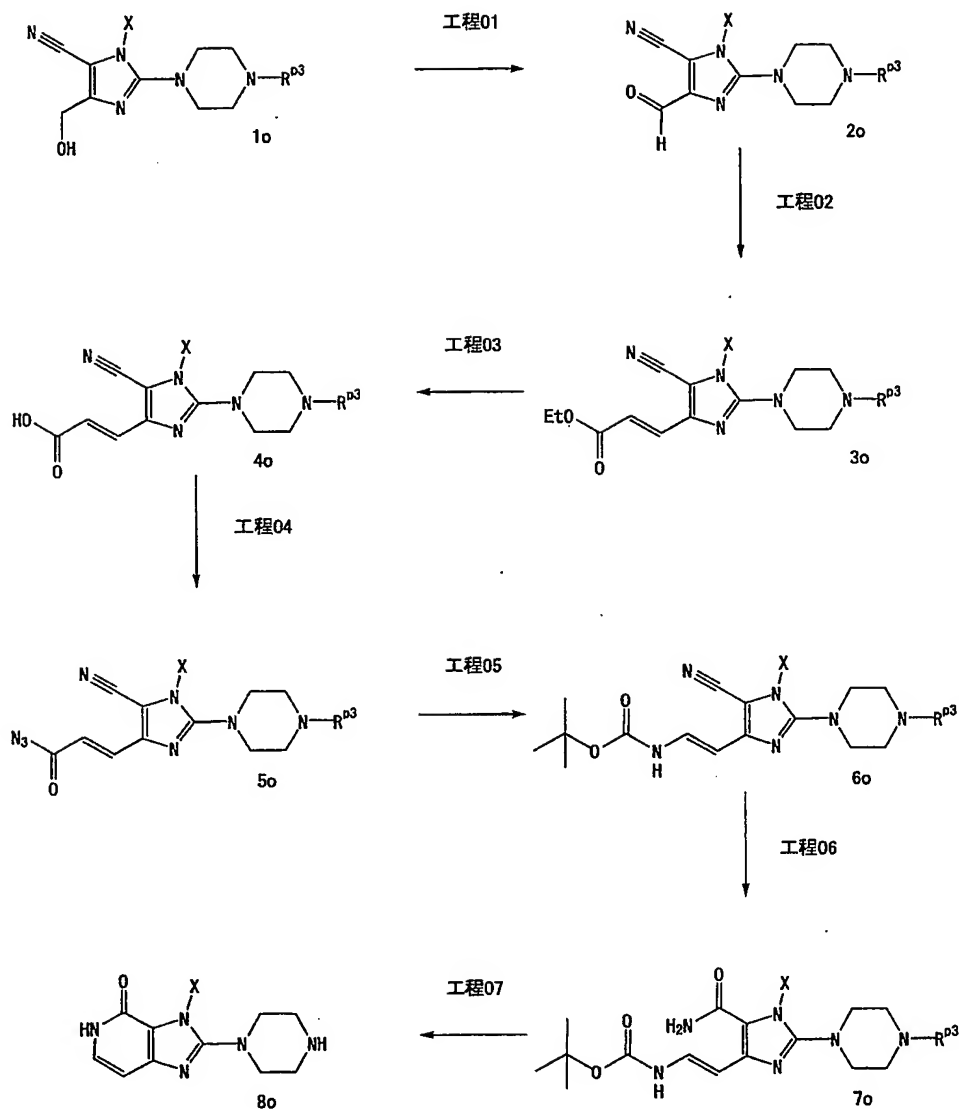
化合物(8n)に化合物(9n)を反応させることにより、化合物(10n)
5 を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程N8]

化合物(10n)のR^{p3}を脱保護して、化合物(11n)を得る工程である。
製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

10 製造方法O

- 73 -



[工程01]

化合物(1o)の水酸基を酸化して、化合物(2o)を得る工程である。製造方法Iの[工程I2]と同様の条件で反応を行うことができる。

5 [工程02]

化合物(2o)とジエチルホスホノ酢酸エチルを塩基の存在下で反応させ、化合物(3o)を得る工程である。

塩基としては、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等を用いる

- 74 -

ことができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、N, N-ジホルムアミド等を用いることができる。反応温度としては、0℃から100℃で反応を行うことができる。

[工程03]

- 5 化合物(3o)のエステルを加水分解して、化合物(4o)を得る工程である。製造方法Cの[工程C16]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程04]

化合物(4o)に塩基の存在下、ジフェニルホスホン酸アジドを反応させ、化合物(5o)を得る工程である。

- 10 反応溶媒としては、トルエン、t-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等を用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミンを用いることができる。反応温度としては、-50℃から50℃で反応を行うことができる。

[工程05]

- 15 化合物(5o)を転位させ、化合物(6o)を得る工程である。

反応条件としては、t-ブタノール中で50℃から100℃で行うことができる。

[工程06]

- 20 化合物(6o)のニトリル基を加水分解して、化合物(7o)を得る工程である。製造方法Hの[工程H1]と同様の条件で反応を行うことができる。

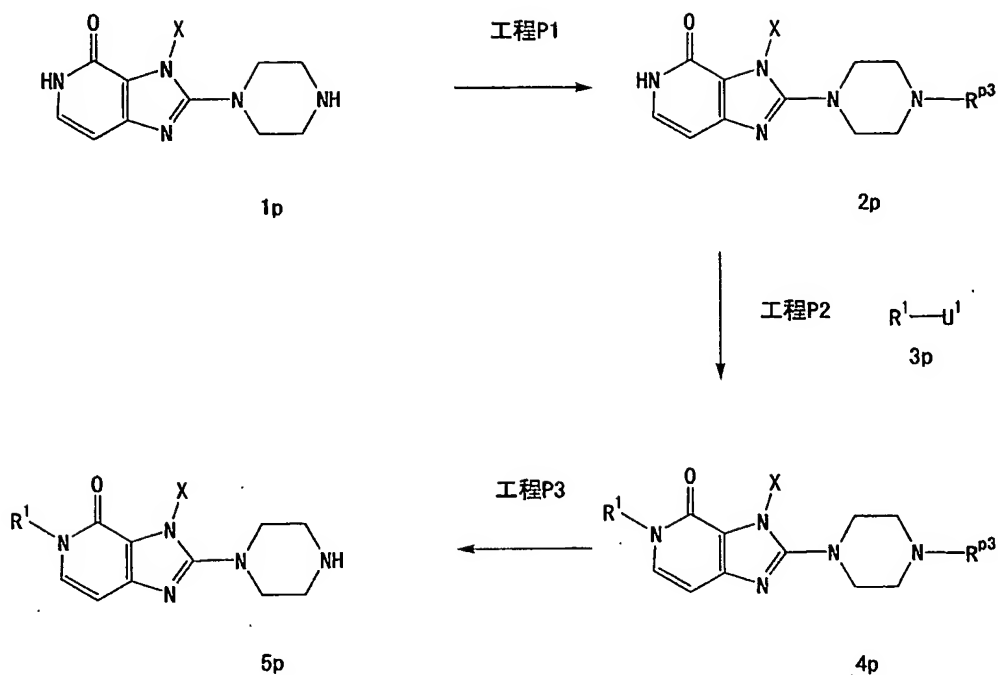
[工程07]

化合物(7o)に酸を作用させ、化合物(8o)を得る工程である。

- 酸としては、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。反応温度としては、0℃から50℃で反応を行うことができる。
- 25

- 75 -

製造方法 P



[工程 P 1]

化合物 (1 p) を保護して、化合物 (2 p) を得る工程である。

- 5 NH基保護試薬としては、一般的にNH基保護基導入に用いられている試薬を用いることができるが、例えば、具体例として、 R^{p3} が *t*-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルミアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃
- 10 の温度で、二炭酸ジ-*t*-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる

[工程 P 2]

化合物 (2 p) と化合物 (3 p) を反応させ、化合物 (4 p) を得る工程である。製造方法Aの [工程A 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 P 3]

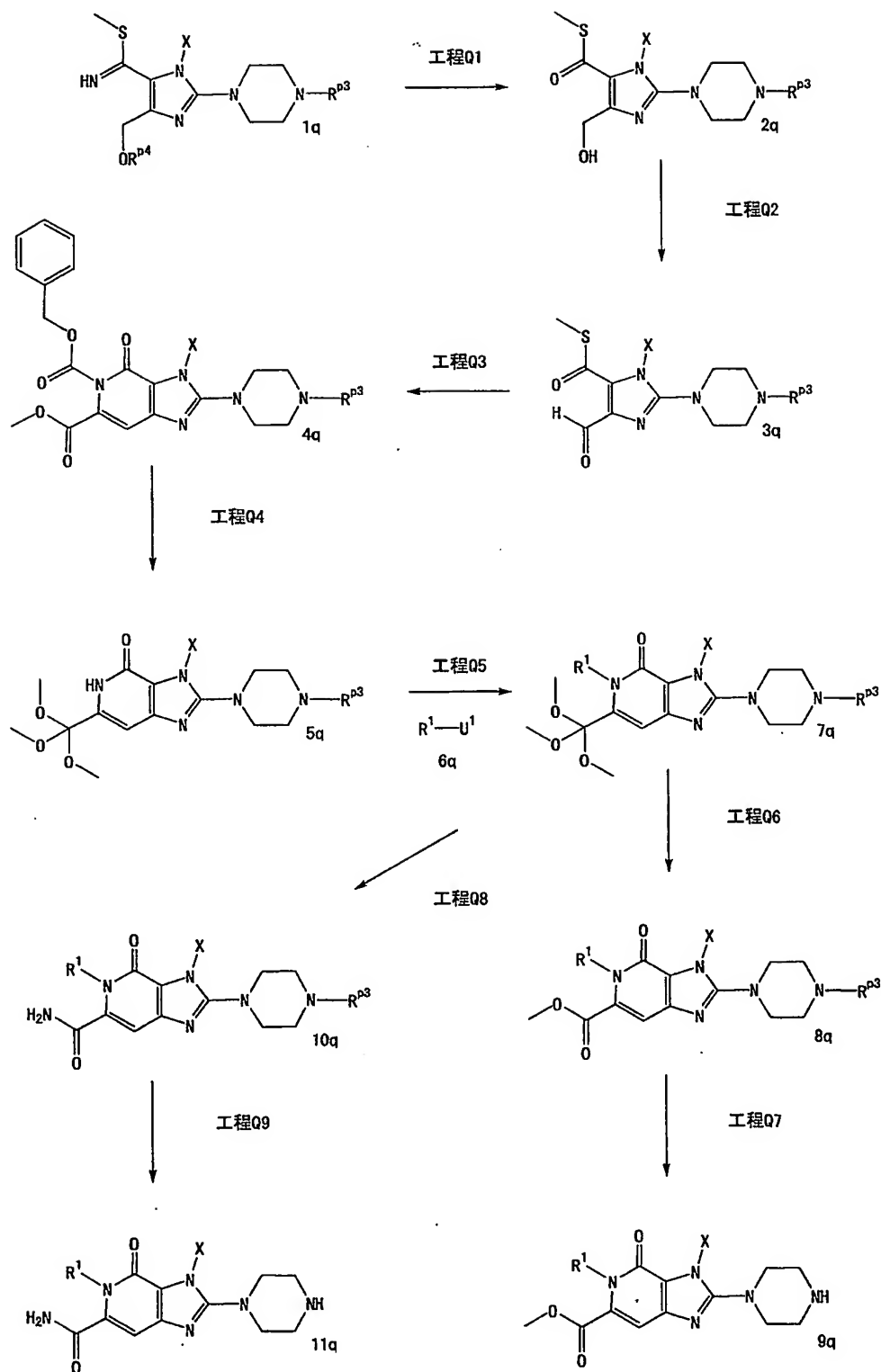
- 15 化合物 (4 p) の R^{p3} を脱保護して、化合物 (5 p) を得る工程である。製

- 76 -

造方法Aの〔工程A 1 3〕と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法Q

- 77 -



- 78 -

[工程Q 1]

化合物 (1 q) を加水分解して、(2 q) を得る工程である。

- 反応溶媒として、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等を用いることができる。酸としては、塩酸、硫酸等の無機酸を用いることができる。反応温度としては、0℃から100℃で反応を行うことができる。

[工程Q 2]

化合物 (2 q) の水酸基を酸化して、化合物 (3 q) を得る工程である。製造方法 I の [工程 I 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程Q 3]

- 10 化合物 (3 q) に塩基の存在下、ベンジルオキシカルボニルアミノー (ジメトキシホスホリル) 一酢酸、メチルエステルを反応させ、化合物 (4 q) を得る工程である。

- 塩基としては、水素化ナトリウム、t-ブトキシカリウム、8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン等を用いることができる。溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドを用いることができる。反応温度としては、0℃から100℃で反応を行うことができる。

[工程Q 4]

化合物 (4 q) にナトリウムメトキシドを反応させ、化合物 (5 q) を得る工程である。

- 20 溶液としてはメタノールを用いることができる。反応温度としては、0℃から80℃で反応を行うことができる。

[工程Q 5]

化合物 (5 q) と化合物 (6 q) を反応させ、化合物 (7 q) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

25 [工程Q 6]

化合物 (7 q) に酸を作用させ、化合物 (8 q) を得る工程である。製造方法

- 79 -

Oの〔工程O7〕と同様の条件で反応を行うことができる。

〔工程Q7〕

化合物(8q)の R^{p3} を脱保護して、化合物(9q)を得る工程である。製造方法Aの〔工程A13〕と同様の条件で反応を行うことができる。

5 〔工程Q8〕

化合物(7q)をアンモニアと反応させ、化合物(10q)を得る工程である。

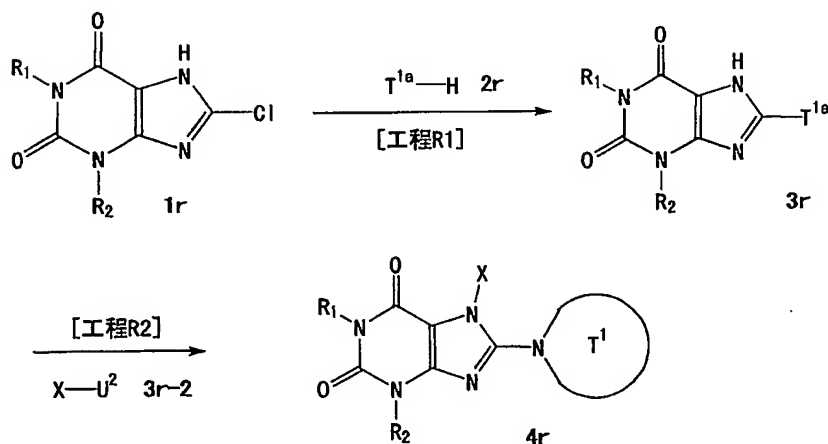
反応溶液としては、メタノール、エタノール、水等を用いることができる。反応温度としては、20℃から150℃で反応を行うことができる。

〔工程Q9〕

10 化合物(10q)の R^{p3} を脱保護して、化合物(11q)を得る工程である。

製造方法Aの〔工程A13〕と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法R



〔工程R1〕

15 化合物(1r)に化合物(2r)を反応させ、化合物(3r)を得る工程である。

反応条件としては、製造方法Aの〔工程A6〕の条件と同様に行う。

〔工程R2〕

化合物(3r)と化合物(3r-2)を置換反応させることにより、化合物

- 80 -

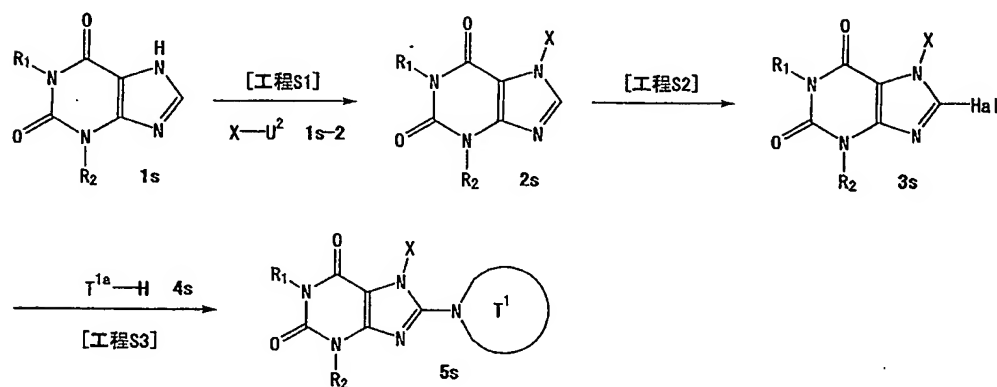
(3 r) の 7 位の アミノ基に置換基を導入した後に R^{p3} を脱保護し、化合物 (4 r) を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 4] の条件と同様に行う。

R^{p3} の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 13] の条件と

5 同様に行う。

製造方法 S



[工程 S 1]

化合物 (1 s) と化合物 (1 s - 2) を置換反応させることにより、化合物

10 (1 s) の 7 位の アミノ基に置換基を導入し、化合物 (2 s) を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 4] の条件と同様に行う。

[工程 S 2]

化合物 (2 s) にハロゲン化剤を反応させ、化合物 (3 s) を得る工程である。

ハロゲン化の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 5] の条件と同様に行

15 う。

[工程 S 3]

化合物 (3 s) に化合物 (4 s) を反応させた後に R^{p3} を脱保護し、化合物 (5 s) を得る工程である。

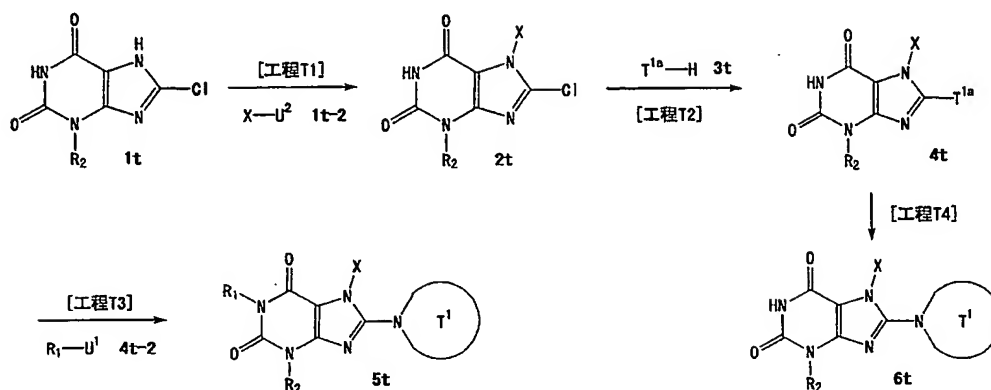
カップリングの反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 6] の条件と同様に

20 行う。

- 81 -

R^{p3} の脱保護反応の条件については、製造方法Aの〔工程A13〕の条件と同様に行う。

製造方法T



5 〔工程T1〕

化合物(1t)と化合物(1t-2)を置換反応させることにより、化合物(1t)の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(2t)を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A4〕の条件と同様に行う。

〔工程T2〕

- 10 化合物(2t)に化合物(3t)を反応させ、化合物(4t)を得る工程である。

反応条件としては、製造方法Aの〔工程A6〕の条件と同様に行う。

〔工程T3〕

- 15 化合物(4t)の1位をアルキル化した後に R^{p3} を脱保護し、化合物(5t)を得る工程である。

アルキル化の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A2〕の条件と同様に行う。

R^{p3} の脱保護反応の条件については、製造方法Aの〔工程A13〕の条件と同様に行う。

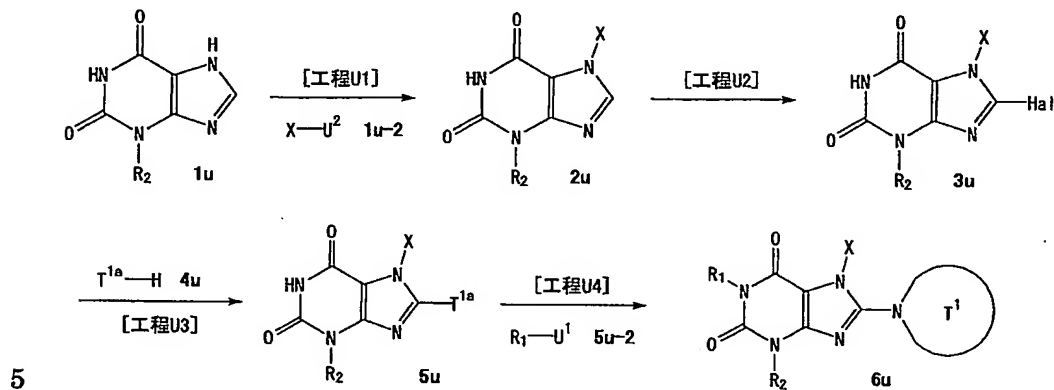
20 〔工程T4〕

- 82 -

化合物 (4 t) の R^{p3} を脱保護し、化合物 (6 t) を得る工程である。

R^{p3} の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 13] の条件と同様に行う。

製造方法 U



[工程 U 1]

化合物 (1 u) と化合物 (1 u-2) を置換反応させることにより、化合物 (1 u) の 7 位の amino 基に置換基を導入し、化合物 (2 u) を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 4] の条件と同様に行う。

10 [工程 U 2]

化合物 (2 u) にハロゲン化剤を反応させ、化合物 (3 u) を得る工程である。

ハロゲン化の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 5] の条件と同様に行う。

[工程 U 3]

15 化合物 (3 u) に化合物 (4 u) を反応させ、化合物 (5 u) を得る工程である。

反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 6] の条件と同様に行う。

[工程 U 4]

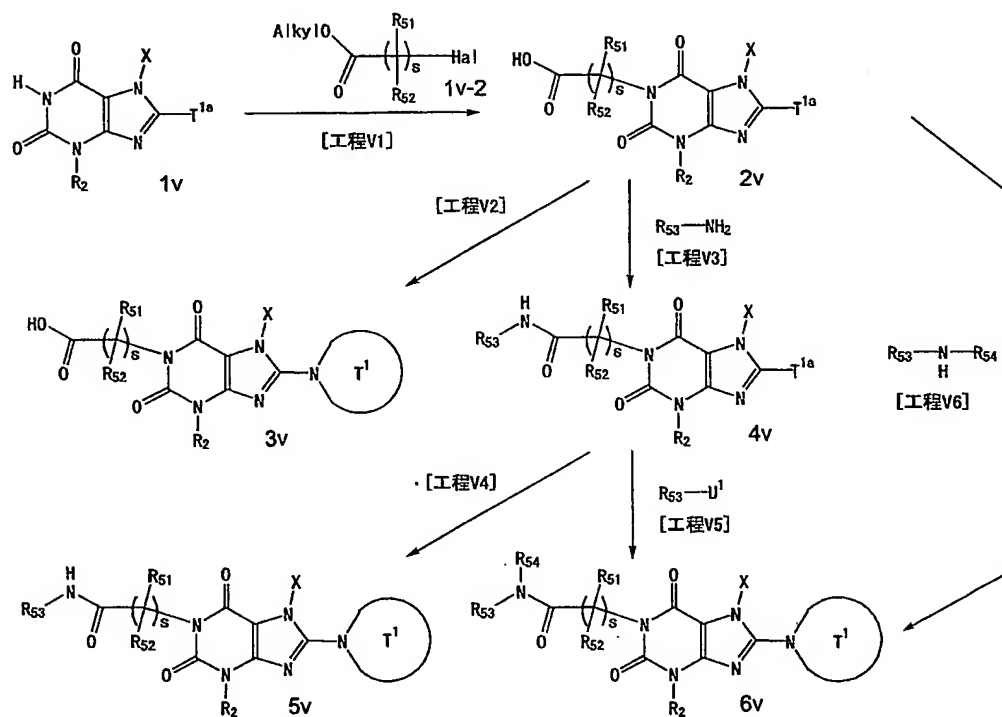
20 化合物 (5 u) の 1 位をアルキル化した後に R^{p3} を脱保護し、化合物 (6 u) を得る工程である。

- 83 -

アルキル化の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A2〕の条件と同様に行う。

R³の脱保護反応の条件については、製造方法Aの〔工程A13〕の条件と同様に行う。

5 製造方法V



[式中、各記号は、前記定義に同じ基を、AlkylはC₁₋₆アルキル基を示す。]

〔工程V1〕

- 10 化合物(1v)の1位をアルキル化した後、加水分解して化合物(2v)を得る工程である。

アルキル化の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えばジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナト

- 84 -

- リウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、
- 5 プロモ酢酸メチル、プロモ酢酸エチル等の式 (1 v - 2) で示される化合物を、0°C から 150°C の温度で、反応させて得ることができる。

- 加水分解の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、
- 10 水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムの水溶液等を、0°C から 150°C の温度で反応させて得ることができる。

[工程 V 2]

化合物 (2 v) の R^{p3} を脱保護し、化合物 (3 v) を得る工程である。

- R^{p3} の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 3] の条件と同様に行う。
- 15

[工程 V 3]

化合物 (2 v) をアミド化して、化合物 (4 v) を得る工程である。

- アミド化の反応条件としては、特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラ
- 20 ヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基の存在下、エチルクロロホルメート、イソブチルクロロホルメート等のアシル化剤を反応させた後、対応するアミンを 0°C から 150°C の温度で作用させて得られる。

[工程 V 4]

- 25 化合物 (4 v) の R^{p3} を脱保護し、化合物 (5 v) を得る工程である。

R^{p3} の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 3] の条件と

同様に行う。

〔工程V5〕

化合物(5v)をアルキル化した後に R^{P3} を脱保護し、化合物(6v)を得る工程である。

- 5 アルキル化の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A2〕の条件と同様に行う。

R^{P3} の脱保護反応の条件については、製造方法Aの〔工程A13〕の条件と同様に行う。

〔工程V6〕

- 10 化合物(2v)をアミド化した後に R^{P3} を脱保護し、化合物(6v)を得る工程である。

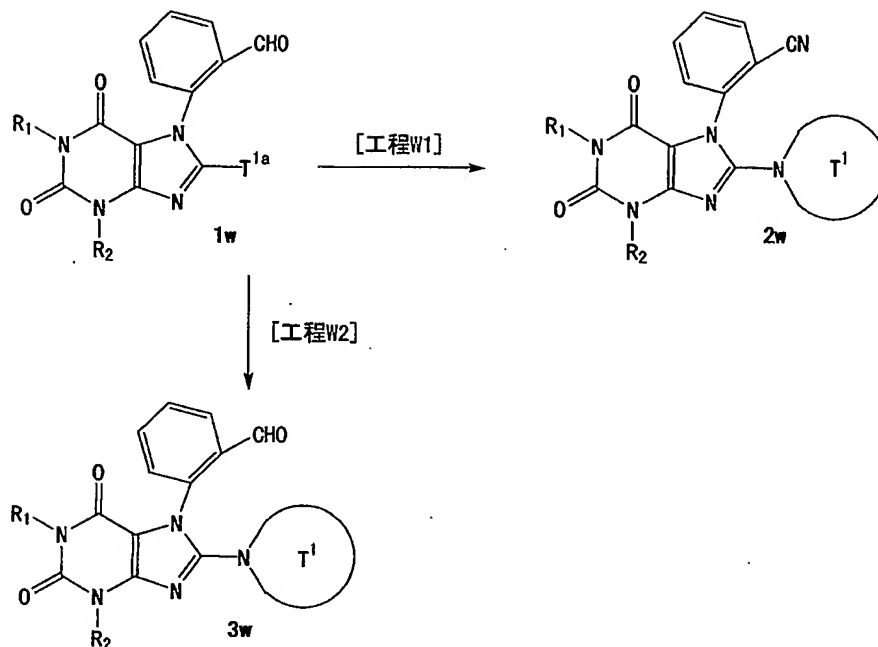
アミド化の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中で縮合剤、例えば1,1'-カルボニルジイミダゾール、シアノホスホン酸ジエチル

- 15 等で処理することにより行うことができる。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷-室温で行うことができる。

R^{P3} の脱保護反応の条件については、製造方法Aの〔工程A13〕の条件と同様に行う。

- 20 製造方法W

- 86 -



[工程W1]

化合物 (1w) をヒドロキシイミノ化し、生成したヒドロキシル基をスルフォニル化して脱離させた後に R^{p3} を脱保護し、化合物 (2w) を得る工程である。

- 5 ヒドロキシイミノ化の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば水、メタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム等の塩基の存在下、ヒドロキシルアミン塩酸塩を作用させて得られる。
- 10 スルフォニル化の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えばジクロロメタン、クロロフォルム、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン等の溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下、メタンスルフォニルクロリド、トシルクロリド、4-ニトロベンゼンスルフォニルクロリド等を、0℃から 15
- 15 0℃の温度で、反応させて得ることができる。

R^{p3} の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 3] の条件と

- 87 -

同様に行う。

[工程W 2]

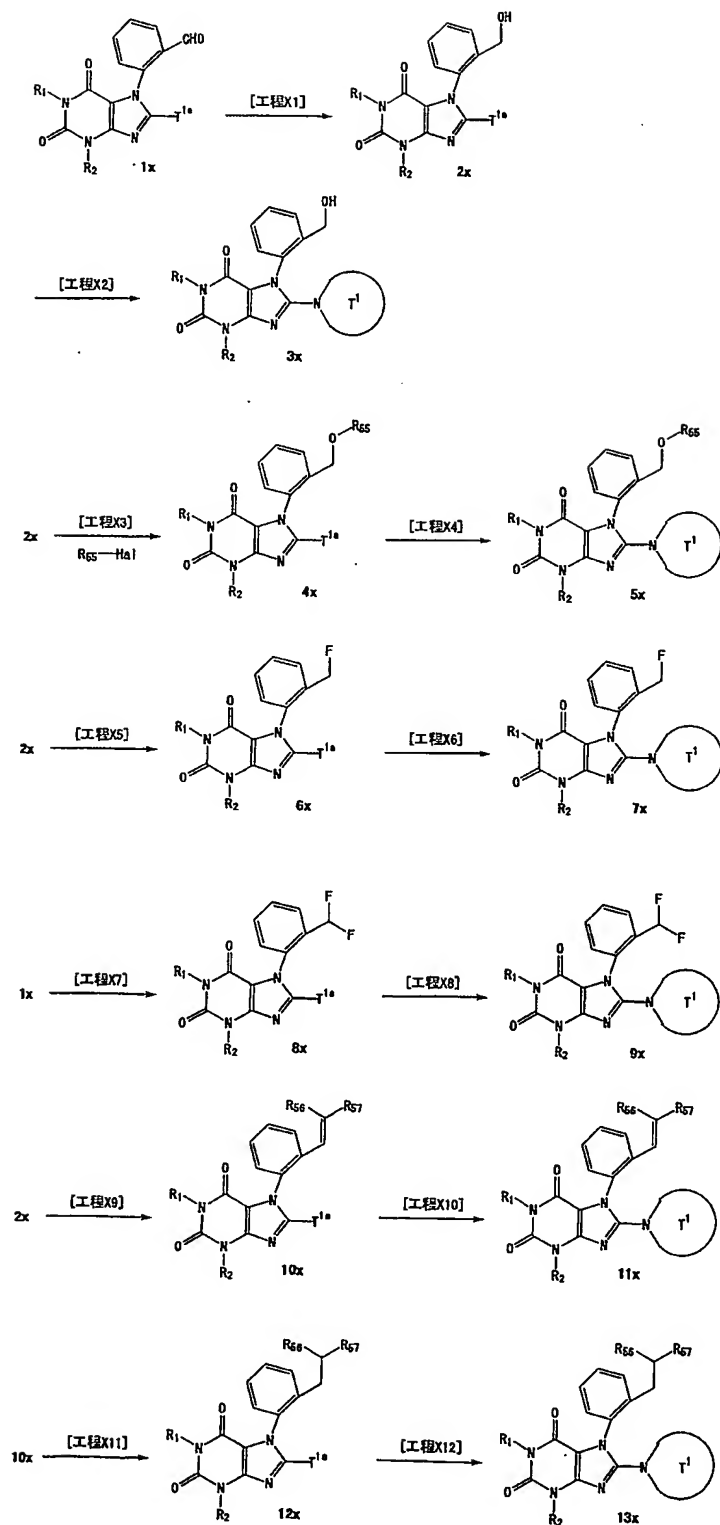
化合物 (1 w) の R^{p3} を脱保護し、化合物 (3 w) を得る工程である。

R^{p3} の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 3] の条件と

5 同様に行う。

製造方法 X

- 88 -



[工程 X 1]

化合物 (1 x) を還元して、化合物 (2 x) を得る工程である。

- 反応条件としては特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等または、それらの混液中、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム等の還元剤を 0℃から 150℃の温度で、作用させて得ることができる。

[工程 X 3]

化合物 (2 x) をアルキル化して、化合物 (4 x) を得る工程である。

- 10 アルキル化の反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下、ハロゲン化アルキルを作用させて得られる。

[工程 X 5]

化合物 (2 x) をフッ素化して、化合物 (6 x) を得る工程である。

- 20 反応条件としては特に制限される物ではないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、トリスジメチルアミノスルファートリフルオリド等のフッ素化剤を-78℃から 150℃の温度で、作用させて得ることができる。

[工程 X 7]

化合物 (1 x) をフッ素化して、化合物 (8 x) を得る工程である。

- 25 反応条件としては特に制限される物ではないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、

- 90 -

1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、トリスジメチルアミノスルファートリフルオリド等のフッ素化剤を-78℃から 150℃の温度で、作用させて得ることができる。

[工程 X 9]

- 5 化合物 (2 x) をウィッティッヒ-ホーナーエモンズ反応に付して、化合物 (10 x) を得る工程である。

反応条件としては特に制限される物ではないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水素化リ

- 10 チウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム第三ブトキシド、ブチリチウム等の塩基の存在下、フォスフォニウム塩、フォスホン酸エステル等の試薬を、-78℃から 150℃の温度で、作用させて得ることができる。

[工程 X 11]

化合物 (10 x) を還元して、化合物 (12 x) を得る工程である。

- 15 還元反応等の条件としては、特に制限されるものではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の金属触媒の存在下、水素雰囲気下、0℃から 150℃の温度で、反応させることができる。

- 20 [工程 X 2] [工程 X 4] [工程 X 6] [工程 X 8] [工程 X 10] [工程 X 12]

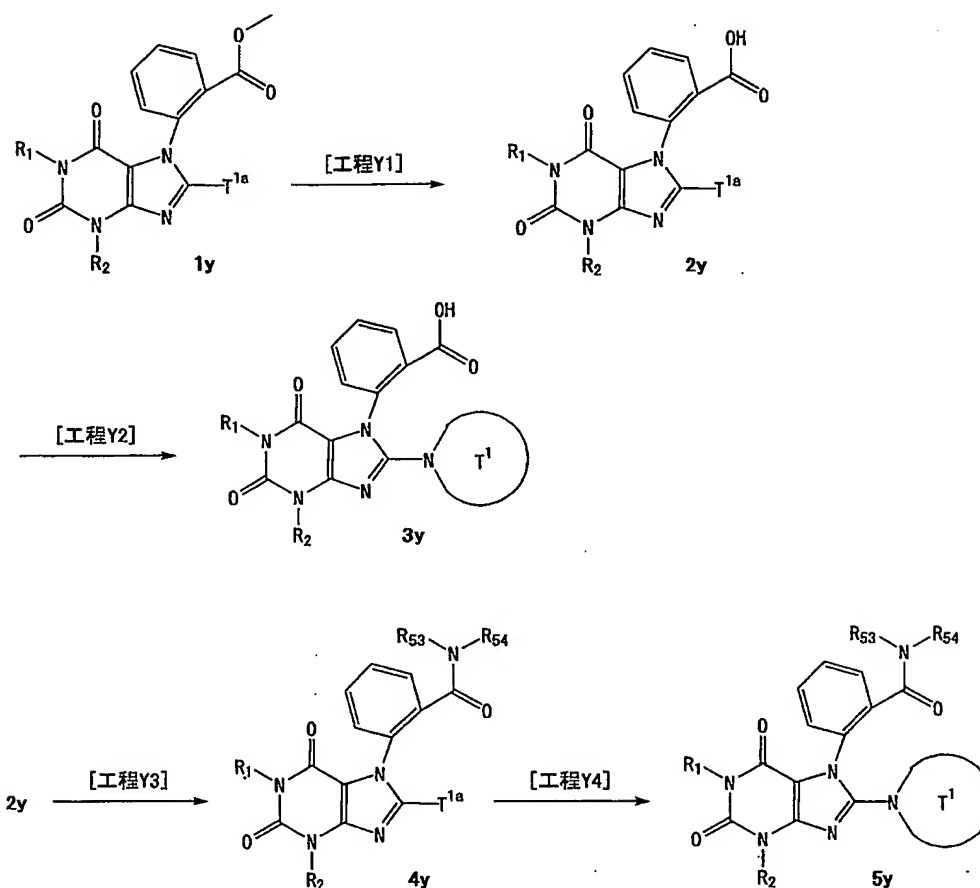
化合物 (2 x)、(4 x)、(6 x)、(8 x)、(10 x)、(12 x) の R^{p3} を脱保護し、化合物 (3 x)、(5 x)、(7 x)、(9 x)、(11 x)、(13 x) を得る工程である。

R^{p3} の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 13] の条件と

- 25 同様に行う。

製造方法 Y

- 91 -



[工程Y1]

化合物(1y)を加水分解して、化合物(2y)を得る工程である。

- 加水分解の反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水溶液を 0℃から 150℃の温度で作用させて得られる。

[工程Y3]

- 10 化合物(2y)をアミド化して、化合物(4y)を得る工程である。

アミド化の反応条件としては、製造方法Vの[工程V6]の条件と同様に行う。

[工程Y2] [工程Y4]

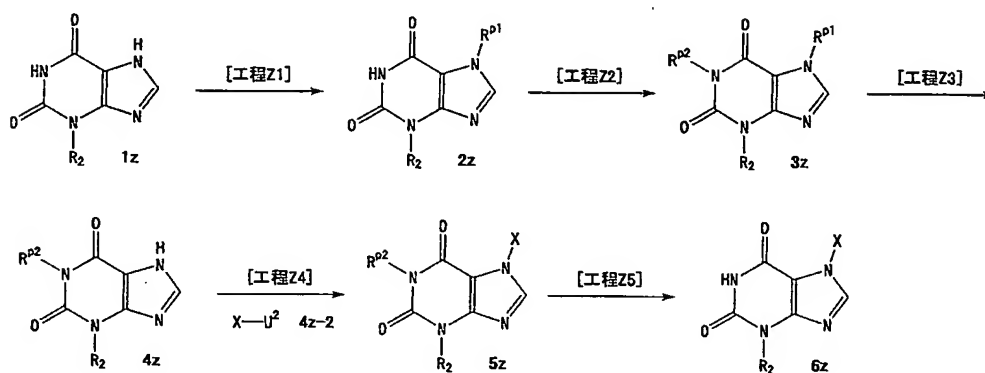
- 92 -

化合物 (2 y)、(4 y) の R^{p3} を脱保護し、化合物 (3 y)、(5 y) を得る工程である。

R^{p3} の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 3] の条件と同様に行う。

5 製造方法 Z

製造方法 U の (2 u) 製造の別法である。



[工程 Z 1]

化合物 (1 z) の 7 位のアミノ基を保護して、化合物 (2 z) を得る工程である。

用いるアミノ基の保護基、反応条件等は、特に制限されるものではないが、例えば保護基がベンジル基の場合は、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、ベンジルブロミド等のアルキル化剤を 0℃から 150℃の温度で作用させて得られる。

[工程 Z 2]

化合物 (2 z) の 1 位を保護して、化合物 (3 z) を得る工程である。

用いるアミノ基の保護基、反応条件等は、特に制限されるものではないが、例えば保護基がピバリルオキシメチル基の場合は、アセトニトリル、N,N-ジメチル

- 93 -

ホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、クロロメチルピバレート等のアルキル化剤を 0℃ から 150℃ の温度で作用させて得られる。

5 [工程 Z 3]

化合物 (3 z) の 7 位のアミノ基の保護基を脱保護して、化合物 (4 z) を得る工程である。

反応条件は用いる保護基によって異なるが、例えばベンジル基の場合、メタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルム

- 10 ムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の金属触媒の存在下、水素雰囲気下、0℃ から 150℃ の温度で、反応させることができる。

[工程 Z 4]

化合物 (4 z) と化合物 (4 z - 2) を置換反応させることにより、化合物

- 15 (4 z) の 7 位のアミノ基に置換基を導入し、化合物 (5 z) を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 4] の条件と同様に行う。

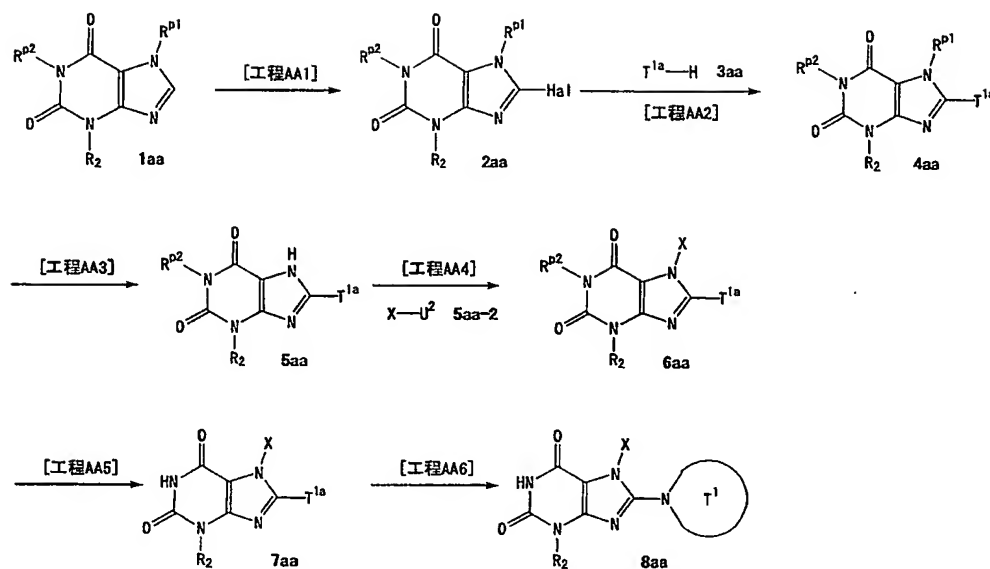
[工程 Z 5]

化合物 (5 z) の 1 位の保護基を脱保護して、化合物 (6 z) (= 2 u) を得る工程である。

- 20 反応条件は用いる保護基によって異なるが、例えば保護基がピバリルオキシメチル基の場合は、メタノール、またはメタノールとテトラヒドロフランの混液中、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、ジアザビスクロウンデック-7-エン等の塩基を 0℃ から 150℃ の温度で作用させて得ることができる。

製造方法 A A

- 94 -



[工程AA1]

化合物(1aa)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(2aa)を得る工程である。

- 5 ハロゲン化の反応条件としては、製造方法Aの[工程A5]の条件と同様に行う。

[工程AA2]

化合物(2aa)に化合物(3aa)を反応させ、化合物(4aa)を得る工程である。

- 10 反応条件としては、製造方法Aの[工程A6]の条件と同様に行う。

[工程AA3]

化合物(4aa)の7位のアミノ基の保護基を脱保護して、化合物(5aa)を得る工程である。

脱保護の反応条件としては、製造方法Zの[工程Z3]の条件と同様に行う。

- 15 [工程AA4]

化合物(5aa)と化合物(5aa-2)を置換反応させることにより、化合物(5aa)の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(6aa)を得る工程

- 95 -

である。

置換反応の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A 4〕の条件と同様に行う。

〔工程AA 5〕

化合物（6 a a）の1位の保護基を脱保護して、化合物（7 a a）を得る工程

5 である。

脱保護の反応条件としては、製造方法Zの〔工程Z 5〕の条件と同様に行う。

〔工程AA 6〕

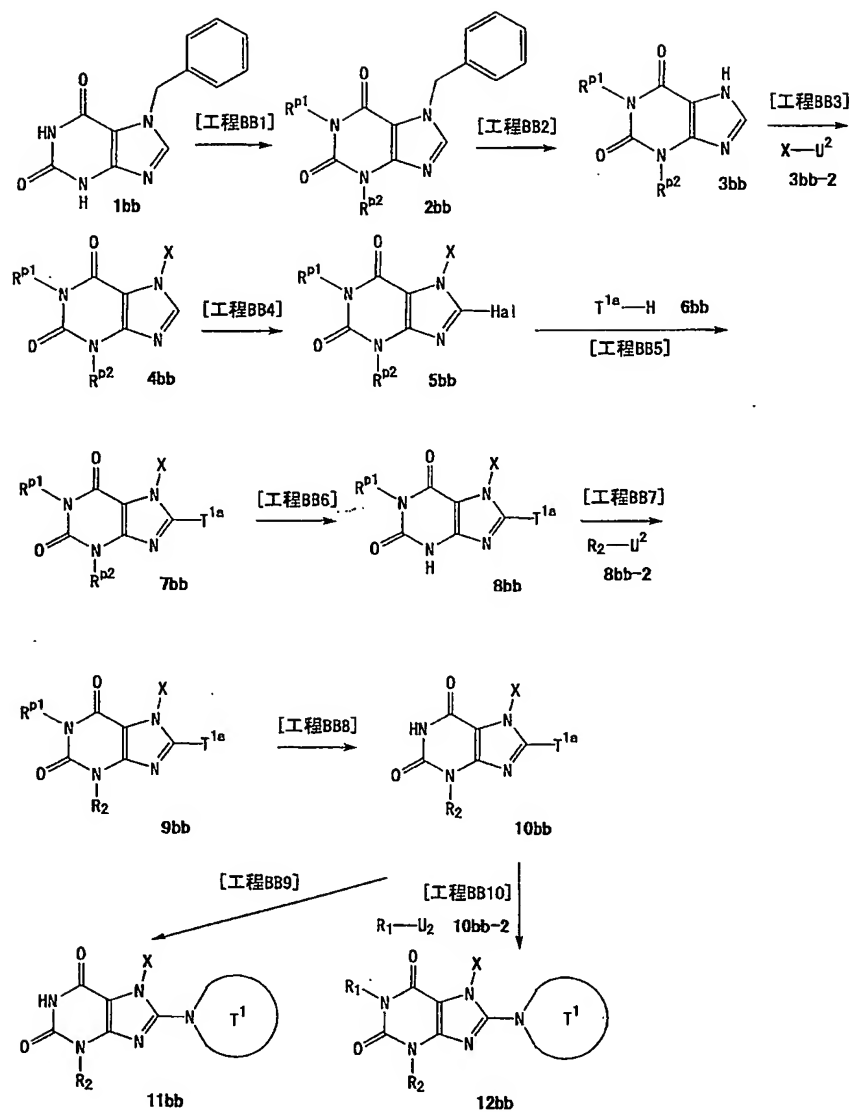
化合物（7 a a）のR^{p3}を脱保護し、化合物（8 a a）を得る工程である。

R^{p3}の脱保護反応の条件については、製造方法Aの〔工程A 1 3〕の条件と

10 同様に行う。

製造方法BB

- 96 -



[工程BB1]

化合物(1bb)の1位および3位を保護して、化合物(2bb)を得る工程である。

5 反応条件としては、製造方法Zの[工程Z2]の条件と同様に行う

[工程BB2]

化合物(2bb)の7位のアミノ基の保護基を脱保護して、化合物(3bb)を得る工程である。

- 97 -

脱保護の反応条件としては、製造方法Zの〔工程Z 3〕の条件と同様に行う。

〔工程BB 3〕

化合物(3 b b)と化合物(3 b b-2)を置換反応させることにより、化合物(3 b b)の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(4 b b)を得る工程
5 である。

置換反応の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A 4〕の条件と同様に行う。

〔工程BB 4〕

化合物(4 b b)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(5 b b)を得る工程である。

10 ハロゲン化の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A 5〕の条件と同様に行う。

〔工程BB 5〕

化合物(5 b b)に化合物(6 b b)を反応させ、化合物(7 b b)を得る工程である。

15 反応条件としては、製造方法Aの〔工程A 6〕の条件と同様に行う。

〔工程BB 6〕

化合物(7 b b)の3位の保護基を脱保護して、化合物(8 b b)を得る工程である。

脱保護の反応条件としては、製造方法Zの〔工程Z 5〕の条件と同様に行う。

20 〔工程BB 7〕

化合物(8 b b)と化合物(8 b b-2)を置換反応させることにより、化合物(8 b b)の3位に置換基を導入し、化合物(9 b b)を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A 4〕の条件と同様に行う。

〔工程BB 8〕

25 化合物(9 b b)の1位の保護基を脱保護して、化合物(10 b b)を得る工程である。

- 98 -

脱保護の反応条件としては、製造方法Zの〔工程Z5〕の条件と同様に行う。

〔工程BB9〕

化合物(10bb)の R^3 を脱保護し、化合物(11bb)を得る工程である。

- 5 R^3 の脱保護反応の条件については、製造方法Aの〔工程A13〕の条件と同様に行う。

〔工程BB10〕

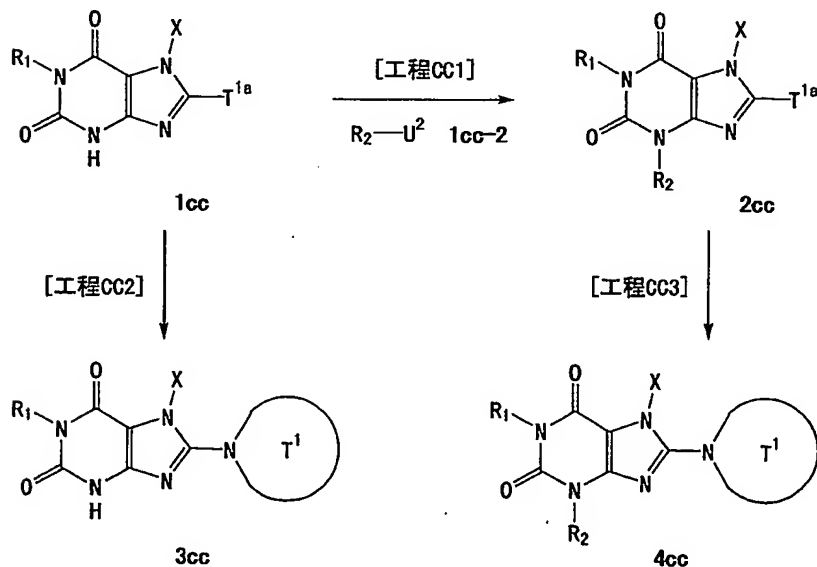
化合物(10bb)と化合物(10bb-2)を置換反応させることにより、化合物(10bb)の3位に置換基を導入した後、 R^3 を脱保護し、化合物

- 10 (12bb)を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A4〕の条件と同様に行う。

R^3 の脱保護反応の条件については、製造方法Aの〔工程A13〕の条件と同様に行う。

製造方法CC



〔工程CC1〕

化合物(1cc)と化合物(1cc-2)を置換反応させることにより、化合

- 99 -

物 (1 c c) の 3 位に置換基を導入し、化合物 (2 c c) を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 4] の条件と同様に行う。

[工程 C C 2] [工程 C C 3]

化合物 (1 c c)、(2 c c) の R^{P3} を脱保護し、化合物 (3 c c)、(4 c
5 c) を得る工程である。

R^{P3} の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 3] の条件と同様に行う。

以上が本発明にかかる化合物 (I) および (I I) の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物あるいは
10 溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。本発明に係る化合物 (I) および (I I) がフリー体として得られる場合、前記の化合物 (I) お
15 よび (I I) が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。

本発明に係る化合物 (I) および (I I) が化合物 (I) および (I I) の塩または化合物 (I) および (I I) の水和物として得られる場合、前記の化合物 (I) および (I I) のフリー体に常法に従って変換することができる。

20 また、本発明に係る化合物 (I) および (I I) について得られる種々の異性体 (例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等) は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー (例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等) を用いることにより精製
25 し、単離することができる。

本発明の医薬は、活性成分である DPP IV 阻害剤と、ピグアナイド剤または

- 100 -

血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬とを組み合わせることにより得られる。これらの活性成分は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容される担体、賦形剤、結合剤等と混合し、製剤化されていてもよい。上記医薬の剤形としては、経口剤として、例えば顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤等、非経口剤として、例えば注射剤（静脈内注射剤、皮下注射剤、筋肉内注射剤等）、坐剤、外用剤（経皮製剤、軟膏剤等）が挙げられる。

製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。これらの成分としては例えば(1)大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；(2)流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；(3)ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；(4)セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；(5)シリコン樹脂；(6)シリコン油；(7)ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；(8)ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；(9)エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；(10)グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；(11)グルコース、ショ糖などの糖；(12)無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体；(13)精製水などがあげられる。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；結合剤としては、例えばポ

- 101 -

- リビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン、
- 5 クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等；着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；矯味矯臭剤として
- 10 は、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜腦、桂皮末等；抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等、医薬品に添加することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

- 経口剤は、有効成分に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、
- 15 着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。シロップ剤、注射剤等の液剤の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤等を加えて、常法により製剤
- 20 化する。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能である。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコ
- 25 チン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル

- 102 -

- 等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防霉剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。

- 本発明の医薬の投与形態は、特に限定されず、投与時にDPP IV阻害剤と、ビッグアナイド剤または血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬とが組み合わせられていけばよい。このような投与形態としては、例えば、1) DPP IV阻害剤と、ビッグアナイド剤または血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬とを同時に製剤化して得られる製剤の投与、2) DPP IV阻害剤と、ビッグアナイド剤または血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同時投与、3) DPP IV阻害剤と、ビッグアナイド剤または血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の時間差をおいての投与（例えば、DPP IV阻害剤、ビッグアナイド剤または血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

- 本発明の医薬の投与量は、個々の薬剤の投与量に準ずればよく、患者の年齢、体重、性別、症状の程度、投与形態、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選択することができる。DPP IV阻害剤として (S)-1-((3-ヒドロキシ-1

- 103 -

- ーアダマンチル) アミノ) アセチル-2-シアノピロリジンまたは (S) -1-
(2-((5-シアノピリジン-2-イル) アミノ) エチル-アミノアセチル)
-2-シアノピロリジンを成人に経口または非経口投与する場合、通常1日あたり
0.1-250mg、好ましくは1-100mgの範囲で選択できる。DPP
5 IV阻害剤としてイソロイシンチアゾリジド、イソロイシンピロリジドまたはバ
リンピロリジドを経口または非経口投与する場合、通常1日あたり0.01-2.
0mg/kg、好ましくは0.01-1.0mg/kgの範囲で選択できる。D
PPIV阻害剤として一般式(I)および(II)で表される化合物またはその
塩もしくはそれらの水和物を、成人に経口投与する場合、通常1日あたり0.0
10 3-1000mg、好ましくは0.1-500mg、さらに好ましくは0.1-
100mg、非経口投与の場合は、通常約1-3000μg/kg、好ましくは
約3-1000μg/kgの範囲で選択できる。DPPIV阻害剤と組み合わせ
て用いる他の薬剤として、例えばビグアナイド剤を用いる場合、通常成人の1日
あたりの投与量は、10-2500mg、好ましくは100-1000mgであ
15 る。

本発明において、DPPIV阻害剤とビグアナイド剤は、それぞれ上記投与量
を、1日1回~数回に分けて投与することができる。

本発明の医薬において、各薬剤の投与量比率は、患者の年齢、体重、性別、症
状の程度、投与形態、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選択することができる。

- 20 例えば、DPPIV阻害剤とビグアナイド剤の投与量比率は、重量比で通常1:
1~1:2500、好ましくは1:10~1:250の範囲内であればよい。

- 本明細書において表される (S) -1-((3-ヒドロキシ-1-アダマンチ
ル) アミノ) アセチル-3-1000μg/kgの範囲で選択できる。DPPI
V阻害剤と組み合わせる他の薬剤として、例えばビグアナイド剤を用いる
25 場合、通常成人の1日あたりの投与量は、10-2500mg、好ましくは10
0-1000mgである。

- 104 -

本発明にかかる前記式 (I) および (I I) で表される化合物は、例えば以下の実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであつて、如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

[製造例]

- 5 製造例 1. 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル
a) 5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル
- 10 5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン
 1. 0 g、4-ジメチルアミノピリジン 16 mg、二炭酸ジ-t-ブチル 1. 6 g、テトラヒドロフラン 5 ml の混合物を室温で一晩攪拌した。さらに二炭酸ジ-t-ブチル 300 mg のテトラヒドロフラン 0. 5 ml 溶液を加え室温で3時間攪拌した。反応液に、t-ブチルメチルエーテル 5 ml を加え、氷冷して結晶
 15 をろ過し、標記化合物 1. 63 g を得た。
¹H-NMR (CDCl₃)
 δ 1.72 (s, 9H) 3.93 (s, 3H) 8.38 (s, 1H) 8.54 (s, 1H)
b) 2-クロロ-5-メチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン
- 20 0℃で窒素の雰囲気下、5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1. 68 g およびヘキサクロエタン 4. 15 g のテトラヒドロフラン 300 ml 溶液にリチウムヘキサメチルジシラジド 8. 4 ml (1. 0モルテトラヒドロフラン溶液) を1時間かけて滴下し、30分攪拌した。2Nアンモニア水を加え、3時間攪拌
 25 した後、反応液を50 ml まで濃縮し、t-ブチルメチルエーテル 20 ml で洗浄し、濃塩酸で酸性にした。沈殿物を濾取し、水 10 ml と t-ブチルメチルエ

- 105 -

ーテル 10 ml で順次洗浄し、標記化合物 1.03 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 1.45 (s, 9H) 3.72 (s, 3H) 8.33 (s, 1H)

c) 3-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-3,5-ジヒドロイミ

5 ダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン

- 窒素の雰囲気下、2-クロロ-5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン 7.72 g をテトラヒドロフラン 400 ml に懸濁させ、トリフェニルホスフィン 14.22 g および 2-ブチン-1-オール 3.85 g を加え、0℃まで冷却した。アゾジカルボン酸 *t*-ブチル 12.55 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下し、3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジクロロメタン 50 ml およびトリフルオロ酢酸 50 ml を加え、15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル 400 ml に溶解し、水酸化ナトリウム 5N 水溶液 200 ml で洗浄した。水層を酢酸エチル 100 ml で抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。
- 15 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より、標記化合物 8.78 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.82 (t, J= 2.3Hz, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.32 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.19 (s, 1H)

20 d) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

- 窒素の雰囲気下、3-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン 1.183 g、炭酸カリウム 0.829 g とピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 1.395 g に 1-メチル-2-ピロリドン 5 ml を加え、130℃で6時間加熱した。

- 106 -

- 反応液を冷却し、水 50 ml を加え、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を水 50 ml で 2 回、塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1 : 4) 溶出分画より、標記化合物 1.5916 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

- 製造例 2. 4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル
 a) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

- 3-メチルキサンチン [CAS No. 1076-22-8] 100 g、N, N-ジメチルホルムアミド 1000 ml の混合物に、1-ブロモ-2-ブチン 55.3 ml、無水炭酸カリウム 84.9 g を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液に 1000 ml の水を加え、室温で 1 時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、t-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物を 112 g 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

- δ 1.82 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.34 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.2Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 11.16 (br. s, 1H)

- b) 7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

- 7-(2-ブチニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 112 g を N, N-ジメチルホルムアミド 2200 ml に溶解し、N-クロロコハク酸イミド 75.3 g を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に 2200

- 107 -

m l の水を加え、室温で1.5時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、*t*-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物を1.17g得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 1.78 (t, J=2.0Hz, 3H) 3.30 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.0Hz, 2H) 11.34 (br. s, 1H)

c) 7-(2-ブチニル)-2,6,8-トリクロロ-7H-プリン

7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン2.52g、オキシ塩化リン100mlの混合物を120℃にて14時間攪拌した。反応液を冷却した後、五塩化リン4.15グラムを加え、120℃にて24時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をテトラヒドロフランに溶解した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出、得られた有機層を水、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：3）にて精製し、標記化合物を2.40g得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 5.21 (q, J=2.4Hz, 2H)

d) 4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

7-(2-ブチニル)-2,6,8-トリクロロ-7H-プリン2.4g、炭酸水素ナトリウム1.46g、ピペラジーン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル2.43g、アセトニトリル45mlの混合物を室温で2時間20分攪拌した。さらに炭酸水素ナトリウム0.73g、ピペラジーン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル1.21gを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を1N塩酸で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし、結晶をろ過、ジエチルエーテ

- 108 -

ルで洗い、白色の固体として標記化合物 3.0 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 1.42 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.48-3.55 (m, 4H) 3.57-3.63 (m, 4H)
4.89 (q, J=2Hz, 2H)

5 [実施例]

実施例 1. [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,

10 2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

7-ベンジルキサンチン 8.66 g を N,N-ジメチルホルムアミド 300 ml に溶解し、水素化ナトリウム 1.57 g、クロロメチルピバレート 7.7 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣

15 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 1:1 溶出分画より、標記化合物 2.66 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.18 (s, 9H) 5.45 (s, 2H) 6.06 (s, 2H) 7.34-7.39 (m, 5H) 7.58 (s, 1H)
8.18 (s, 1H).

20 b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 2.66 g を N,N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.6 g、ヨウ化メチル

25 1 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。

- 109 -

残渣をトルエンでトリチュレーションし、標記化合物 2. 16 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ 1.18 (s, 9H) 3.41 (s, 3H) 5.49 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.26-7.39 (m, 5H)
7.57 (s, 1H).

5 c) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 2. 349 g を酢酸 100 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 1 g を加え、水素雰囲気

10 気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し、標記化合物 1. 871 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ 1.19 (s, 9H) 3.48 (s, 3H) 6.17 (s, 2H) 7.83 (s, 1H).

15 d) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 1. 60 g、2-クロロフェニルボロン酸 1. 83 g、酢酸銅 (II) 1. 5 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に懸濁し、ピリジン 3 ml を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液をシリカゲルを充填したショートカラムにてろ過し、ろ液を酢酸エチルにて希釈した。有機層を 1N-塩酸、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル

25 (3 : 2) 溶出分画より、標記化合物 724 mg を得た。

e) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニ

- 110 -

ルオキシメチル) - 1-メチル- 2, 6-ジオキソ- 2, 3, 6, 7-テトラヒ
ドロ- 1H-プリン- 8-イル] ピペラジーン- 1-カルボン酸 t-ブチルエス
テル

- 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7- (2-クロロフェニル) - 1-メチル
5 - 2, 6-ジオキソ- 1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン- 3-イル] メチル
エステル 724 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 15 ml に懸濁し、N-ク
ロロコハク酸イミド 760 mg を加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エ
チルにて希釈し、水、1 N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、
ろ過、ろ液を濃縮し、2, 2-ジメチルプロピオン酸 [8-クロロ- 7- (2
10 -クロロフェニル) - 1-メチル- 2, 6-ジオキソ- 1, 2, 6, 7-テトラ
ヒドロプリン- 3-イル] メチルエステル 764 mg を得た。このものをピペラジ
ン- 1-カルボン酸 t-ブチルエステル 4 g と混合し、150°C に加熱した。
3時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。有機層を 1 N-
塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣
15 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサーン-酢酸エチル
(3 : 2) 溶出分画より、標記化合物 724 mg を得た。

f) 4- [7- (2-クロロフェニル) - 1-メチル- 2, 6-ジオキソ- 2,
3, 6, 7-テトラヒドロ- 1H-プリン- 8-イル] ピペラジーン- 1-カルボ
ン酸 t-ブチルエステル

- 20 4- [7- (2-クロロフェニル) - 3- (2, 2-ジメチルプロピオニルオ
キシメチル) - 1-メチル- 2, 6-ジオキソ- 2, 3, 6, 7-テトラヒドロ
- 1H-プリン- 8-イル] ピペラジーン- 1-カルボン酸 t-ブチルエステル
をメタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、水素化ナトリウ
ム 200 mg を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸
25 エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃
縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過し、標記化合物 450 mg を得た。

- 111 -

¹H-NMR (DMSO-d⁶)

δ 1.35 (s, 9H) 3.04 (s, 3H) 3.06-3.12 (m, 4H) 3.17-3.22 (m, 4H) 7.48 (d, J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.53 (dt, J=2.0, 7.6Hz, 1H) 7.63 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.65 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H).

- 5 g) 4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (g-1)、および
4-[2, 6-ジクロロ-7-(2-クロロフェニル)-7H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (g-2)
- 10 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 78mg をオキシ塩化リン 3ml に溶解し、120°C にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 1ml に溶解した。このものを二炭酸ジ-t-ブチル 50mg、テトラヒドロフラン 1ml、炭酸水
- 15 素ナトリウム 100mg、水 0.5ml の懸濁液中に注ぎ、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、4-[2, 6-ジクロロ-7-(2-クロロフェニル)-7H-プリン-8-イル] ピペラ
- 20 ジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 16mg を、ヘキサン-酢酸エチル (1:9) 溶出分画より、4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 10mg 得た。
- h) [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラ
ジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エ
チルエステル トリフルオロ酢酸塩
- 25

- 112 -

4- [2-クロロ-7- (2-クロロフェニル) -1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 10 mg、グリコール酸エチルエステル 10 mg をN-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに溶解し、1N-塩酸で洗浄し、4- [7- (2-クロロフェニル) -2-エトキシカルボニルメトキシ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 24 mg を得た。このもの 8 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 2.11 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 447 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 4. 2- [7- (2-ブチニル) -1-メチル-6-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] フェニル酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7- (2-ブチニル) -1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 1.871 g をN, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.5 g、2-ブチニルブロマイド 0.7 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、標記化合物 2.12 g を得た。

b) 7- (2-ブチニル) -1-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6

- 113 -

ージオン

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステルを用いて、実施例 1 f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

5 ¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.91 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.39 (s, 3H) 5.10 (s, 2H) 7.93 (s, 1H) 10.62 (s, 1H).

c) 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸

10 t-ブチルエステル

7-(2-ブチニル)-1-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオンを用いて、実施例 1 e) と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.37 (s, 3H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.5
15 8-3.60 (m, 4H) 4.87 (s, 2H) 9.68 (s, 1H).

d) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] フェニル酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6,
20 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステル 10 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml に溶解し、炭酸カリウム 10 mg を加え、50°C にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、1N-塩酸にて洗浄し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を
25 逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1.07 mg を得た。

- 114 -

MS *m/e* (ESI) 451 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 7. 7-(2-ブチニル)-2-シクロペンチルオキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 5 実施例 4 d)において、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりにプロモシクロペンタンを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 371 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 9. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]プ

10 ロピオン酸エチルエステル

実施例 4 d)において、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりに2-ブロモプロピオン酸エチルを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲル（アミノ基で表面処理をされたシリカゲル：富士シリシア化学製 NH-DM2035）を用いてクロマトグラフィ

- 15 ー精製し、酢酸エチル-メタノール（20：1）溶出分画より標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 404 (MH⁺)

実施例 11. 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,

- 20 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (a-1)、および

4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (a-2)

4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,

- 25 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 5.127 g をオキシ塩化リン 75 ml に溶解し、120℃に

- 115 -

て終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解した。このものを二炭酸ジ-*t*-ブチル 7 g、テトラヒドロフラン 50 ml、炭酸水素ナトリウム 100 g、水 200 ml の懸濁液中に注ぎ、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1 : 1) 溶出分画より、4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 1.348 g [¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.50 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.64 (m, 8H) 4.81 (q, J=2.4Hz, 2H)] を、ヘキサン-酢酸エチル (1 : 9) 溶出分画より、4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル [¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.42-3.44 (m, 4H) 3.59-3.62 (m, 4H) 3.73 (s, 3H) 4.93 (q, J=2.4Hz, 2H)] 1.238 g 得た。

15 b) 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-メチル-8-(ピペラジーン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 8 mg をメタノール 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1.72 mg を得た。

25 MS *m/e* (ESI) 317 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 12. 7-(2-ブチニル)-2-エトキシ-1-メチル-8-(ピペ

- 116 -

ラジシン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン

実施例 11b) でメタノールを用いる代わりにエタノールを用いて実施例 11 と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものを NH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール (20 : 1) 溶出分

5 画より標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.40-3.42 (m, 4H) 3.46 (s, 3H) 4.51 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H).

MS *m/e* (ESI) 331 (MH⁺)

10 実施例 13. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジシン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル

実施例 14. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジシン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢

15 酸

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジシン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを用い、エタノールの代わりに 2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルを用いて実施例 11 と同様に処理し、[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-
20 オキソ-8-(ピペラジシン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩と、[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジシン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩 [MS *m/e* (ESI) 361 (MH⁺-CF₃COOH)] を得た。[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-
25 オキソ-8-(ピペラジシン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩は、NH-シリカゲル

- 117 -

を用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール（20：1）溶出分画より [7-（2-ブチニル）-1-メチル-6-オキソ-8-（ピペラジン-1-イル）-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル [$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.29 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) 1.83 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.38-3.41 (m, 4H) 3.55 (s, 3H) 4.22 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) 4.90 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 5.03 (s, 2H) ; MS m/e (ESI) 389 (MH^+)] を得た。

実施例 16. 1- [7-（2-ブチニル）-1-メチル-6-オキソ-8-（ピペラジン-1-イル）-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

10 実施例 13 において、2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを用いて実施例 13 と同様に処理し標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール（20：1）溶出分画より標記化合物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$
 δ 1.19 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) 1.39-1.42 (m, 2H) 1.67-1.71 (m, 2H) 1.83 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.37-3.40 (m, 4H) 3.49 (s, 3H) 4.14 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) 4.90 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H)
 MS m/e (ESI) 415 (MH^+)

20 実施例 20. 7-（2-ブチニル）-1-メチル-2-フェノキシ-8-（ピペラジン-1-イル）-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 13 において、2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりにフェノールを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

25 MS m/e (ESI) 379 ($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

実施例 22. 7-（2-ブチニル）-1, 2-ジメチル-8-（ピペラジン-

- 118 -

1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2 mg をジオキサン 0.2 ml に溶解し、メチルジンククロリド (1.5 モルテトラヒドロフラン溶液) 0.2 ml を加え、50℃にて0.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 4.56 mg を得た。

10 MS *m/e* (ESI) 301 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 29. 7- (2-ブチニル) -1-メチル-2-ジメチルアミノ-8- (ピペラジン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を 40%ジメチルアミン水溶液 0.2 ml に溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 6.95 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.83 (s, 6H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.39-3.42 (m, 4H) 3.56 (s, 3H) 4.90 (d, J=2.4Hz, 2H)

MS *m/e* (ESI) 330 (MH^+-CF_3COOH)

- 25 実施例 41. 7- (2-ブチニル) -2- (2-エトキシエチルアミノ) -1-メチル-8- (ピペラジン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オ

- 119 -

ン トリフルオロ酢酸塩

- 4- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-
 ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチ
 ルエステル 10 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0. 15 ml に溶解し、2-
 5 エトキシエチルアミン 20 μ l を加えた。80℃にて12時間攪拌した後、窒素
 ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0. 40 ml
 に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラ
 フィー (アセトニトリル-水系移動相 (0. 1% トリフルオロ酢酸含有) を用い
 た。) にて精製し、標記化合物 6. 95 mg を得た。

10 MS *m/e* (ESI) 374 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 53. (S) -1- [7- (2-ブチニル) - 1-メチル-6-オキシ
 -8- (ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イ
 ル] ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

- 実施例 41 において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりに L-プロリ
 ン t-ブチルエステルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 4. 07
 15 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 400 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 63. (R) -1- [7- (2-ブチニル) - 1-メチル-6-オキシ
 -8- (ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イ
 20 ル] ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

- 4- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-
 ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチ
 ルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0. 15 ml に溶解し、D-ブ
 ロリンメチルエステル 塩酸塩 15 mg、トリエチルアミン 50 μ l を加えた。
 25 80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この
 残渣をエタノール 0. 20 ml、5N-水酸化ナトリウム水溶液 0. 20 ml に

- 120 -

溶解した。室温にて5時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸0.40mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物3.4

5 2mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 400 (MH^+-CF_3COOH)

実施例64. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

- 10 実施例63において、D-プロリンメチルエステル 塩酸塩を用いる代わりにDL-アラニンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例63と同様に処理し、標記化合物1.12mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 374 (MH^+-CF_3COOH)

- 実施例68. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩
- 15

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル6mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、メルカプト酢酸メチルエステル20 μ l、炭酸カリウム6mgを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸0.40mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、
- 25 標記化合物4.83mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 391 (MH^+-CF_3COOH)

- 121 -

実施例 73. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イルスルファニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 68 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりに 2-メルカプトピリジンを用いて実施例 68 と同様に処理し、標記化合物 4.66 mg を得た。

MS m/e (ESI) 396 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 76. 7-(2-ブチニル)-2-イソプロピルスルファニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン ト

10 リフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、プロパン-2-チオール ナトリウム塩 15 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 4.56 mg を得た。

20 MS m/e (ESI) 361 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 79. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を N-メチルピロリドン 0.15 ml に溶解し、メルカプト酢

- 122 -

酸メチルエステル 20 μ l、炭酸カリウム 6 mg を加えた。室温にて 5 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をエタノール 0.20 ml、5 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.20 ml に溶解した。室温にて終夜攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、7-（2-ブチニル）-2-メルカプト-1-メチル-8-（ピペラジン-1-イル）-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 319 (MH^+-CF_3COOH)] を 0.96 mg、[7-（2-ブチニル）-1-メチル-6-オキソ-8-（ピペラジン-1-イル）-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 377 (MH^+-CF_3COOH)] を 0.61 mg 得た。

実施例 82. 7-（2-ブチニル）-2-シアノ-1-メチル-8-（ピペラジン-1-イル）-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4- [7-（2-ブチニル）-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 8 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 10 mg を加え、50℃にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4- [7-（2-ブチニル）-2-シアノ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 14 mg を得た。このもの 5 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 4.12 mg を得た。

MS m/e (ESI) 312 (MH^+-CF_3COOH)

- 123 -

実施例 83. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキサミド

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸

5 t-ブチルエステル

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 176 mg を N-メチルピロリドン 2 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 100 mg を加え、50℃にて 0.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 170 mg を得た。このもの 98 mg をテトラヒドロフラン 3 ml、メタノール 2 ml に溶解し、20%アンモニア水溶液 0.5 ml、30%過酸化水素水 0.5 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し、酢酸エチル-メタノール溶出分画より、標記化合物 77 mg を得た。
- 15

¹H-NMR (CDCl₃)

- 20 δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=1.2Hz, 3H) 3.42-3.49 (m, 4H) 3.58-3.65 (m, 4H) 3.95 (s, 3H) 5.01 (d, J=2.4Hz, 2H) 5.54 (br, 1H) 7.61 (br, 1H)

b) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキサミド

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 77 mg をトリフルオロ酢酸 1 ml に溶解し、濃縮した。残渣
- 25

- 124 -

をNH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール（5：1）溶出分画より標記化合物49mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.05-3.07 (m, 4H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.94 (s, 3H) 4.98 (s, 2H) 5.57 (br, 1H) 7.65 (br, 1H)

実施例86. 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

a) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル500mg、2-プロモエチルベンゼン0.38ml、無水炭酸カリウム390mg、N, N-ジメチルホルムアミド5mlの混合物を50℃の油浴中2時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウム乾燥後減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで結晶化し、標記化合物540mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.19 (s, 9H) 2.92-2.98 (m, 2H) 4.19-4.25 (m, 2H) 5.48 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.17-7.40 (m, 10H) 7.54 (s, 1H)

b) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-8-クロロ-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチ

- 125 -

ルエステル 540 mg、10%パラジウム炭素 50 mg、酢酸 8 ml の混合物を室温で水素雰囲気下一晩撹拌した。反応液をろ過した後減圧濃縮し、残渣 410 mg を得た。

この残渣全量、1-ブロモ-2-ブチン 0.15 ml、無水炭酸カリウム 3050 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml の混合物を室温で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣 470 mg を得た。

この残渣全量、N-クロロコハク酸イミド 180 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml の混合物を室温で2時間撹拌した。反応液に1モルチオ硫酸ナトリウム水溶液 0.5 ml を加えた後、酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し酢酸エチル-ヘキサンから結晶化して標記化合物 380 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.21 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 2.92-2.98 (m, 2H) 4.19-4.25 (m, 2H)
15 5.11 (q, J=2Hz, 2H) 6.05 (s, 2H) 7.18-7.32 (m, 5H)

c) 4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-8-クロロ-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 380 mg、ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 460 mg、N-メチルピロリドン 0.5 ml の混合物を 150℃の油浴中 15 分加熱撹拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を
25 酢酸エチル/ヘキサン (1/1) に溶解し、少量のシリカゲルを通してろ過、酢酸エチル/ヘキサン (1/1) で洗い、ろ液、洗液をあわせて減圧濃縮し、残渣

- 126 -

570 mgを得た。

この残渣全量、テトラヒドロフラン5 ml、メタノール2.5 mlの混合物に水素化ナトリウム33 mgを加え、室温で30分攪拌した。反応液に1 N塩酸1 mlを加えた後、酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、

5 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物350 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ 1.50 (s, 9H) 1.85 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 2.91-2.98 (m, 2H) 3.37 (br. s, 4H) 3.56-3.62 (m, 4H) 4.15-4.22 (m, 2H) 4.87 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 7.18-7.35 (m, 5H)

d) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル290 mg、オキシ塩化リン4 mlの混合物を120℃の油浴中8時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン5 mlに溶解した。この溶液を、二炭酸ジ-*t*-ブチル250 mg、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10 ml、テトラヒドロフラン10 mlの混合物中に、氷冷下攪拌しながら滴下した。室温で4時間反応した後、酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を30-50%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィをおこない、次いで50-100%メタノール/水で逆相カラムクロマトグラフィをおこない、標記化合物60 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, $J=2\text{Hz}$, 3H) 3.10-3.16 (m, 2H) 3.40-3.46 (m, 2H) 3.57-3.63 (m, 4H) 4.42-4.49 (m, 4H) 4.94 (q, $J=2\text{Hz}$, 2H) 7.21-7.34 (m, 5H)

- 127 -

e) 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カル
 5 ボン酸 t-ブチルエステル 7 mg、メタノール 0.5 ml の混合物に水素化ナトリウム (60%油性) 10 mg を加え、室温で 20 分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸 0.5 ml を加え室温で 30 分攪拌した後濃縮した。残渣を 20-80%メタノール/水 (0.1%濃塩酸含有) で逆相カラムクロマトグラフ
 10 イーをおこない、標記化合物 4.3 mg を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 1.80 (br. s, 3H) 2.85 (t, J=7Hz, 2H) 3.28 (br. s, 4H) 3.48-3.54 (m, 4H)
 3.83 (s, 3H) 4.15 (t, J=7Hz, 2H) 4.97 (br. s, 2H) 7.16-7.24 (m, 3H) 7.29
 (t, J=8Hz, 2H) 9.08 (br. s, 2H)

- 15 実施例 88. [7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

実施例 86e) でメタノールの代わりにチオグリコール酸メチルエステルを用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 86 と同様に合成した。

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 1.80 (s, 3H) 2.96 (t, J=8Hz, 2H) 3.29 (br. s, 4H) 3.50-3.56 (m, 4H) 3.68 (s, 3H) 4.16 (s, 2H) 4.23 (t, J=8Hz, 2H) 4.99 (s, 2H) 7.24-7.38 (m, 5H) 8.96 (br. s, 2H)

- 実施例 95. 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩
 25

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ

- 128 -

4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]

ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.0 g、酢酸ナトリウム 5

80 mg、ジメチルスルホキシド 10 ml の混合物を、80℃の油浴中 24 時間

- 5 加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 50-70%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、酢酸エチル-ヘキサンで結晶化して標記化合物 800 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

- 10 δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.44 (br. s, 4H) 3.56-3.63 (m, 4H) 4.94 (q, J=2Hz, 2H)

b) 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-

- 15 1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3.45 mg を得た。

MS m/e (ESI) 307 (MH⁺-CF₃COOH)

- 20 実施例 96. 2-[7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニトリル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カ

- 25 ルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-

- 129 -

1 H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 100 mg、2-シアノベンジルブロマイド 60 mg、無水炭酸カリウム 68 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 1 ml の混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル/ヘキサン (1/1)、水を加え不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 30-50% 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、標記化合物 50 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.43-3.49 (m, 4H) 3.58-3.64 (m, 4H)
10 4.95 (q, J=2Hz, 2H) 5.72 (s, 2H) 7.06 (d, J=8Hz, 1H) 7.39 (t, J=8Hz, 1H)
7.51 (t, J=8Hz, 1H) 7.71 (d, J=8Hz, 1H)

b) 4- [7- (2-ブチニル) -1- (2-シアノベンジル) -2-ジメチルアミノ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

15 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1- (2-シアノベンジル) -6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、50% ジメチルアミン水溶液 20 μl、N, N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗った後濃縮した。残渣を 70% 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲル薄層クロマトグラフィー分取をおこない、標記化合物 6.5 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.50 (s, 9H) 1.81 (t, J=2Hz, 3H) 2.73 (s, 6H) 3.38-3.45 (m, 4H) 3.56-3.64 (m, 4H) 4.91, (q, J=2Hz, 2H) 5.55 (s, 2H) 7.07 (d, J=8Hz, 1H) 7.32
25 (t, J=8Hz, 1H) 7.46, (t, J=8Hz, 1H) 7.65 (d, J=8Hz, 1H)

c) 2- [7- (2-ブチニル) -2-ジメチルアミノ-6-オキソ-8- (ピ

- 130 -

ペラジーン-1-イル)-6, 7-ジヒドロプリン-1-イルメチル] ベンゾニトリル 塩酸塩

- 4- [7- (2-ブチニル) -1- (2-シアノベンジル) -2-ジメチルアミノ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6. 5 mg にトリフルオロ酢酸 0. 5 ml を加えて溶解し、室温で 20 分放置した。反応液を濃縮し、残渣を 20-80% メタノール/水 (0. 1% 濃塩酸含有) で逆相カラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物 6. 4 mg を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

- 10 δ 1.76 (s, 3H) 2.69 (s, 6H) 3.28 (br. s, 4H) 3.51 (br. s, 4H) 4.91 (s, 2H) 5.40 (s, 2H) 7.04 (d, J=8Hz, 1H) 7.43 (t, J=8Hz, 1H) 7.60 (t, J=8Hz, 1H) 7.83 (d, J=8Hz, 1H) 8.90 (br. s, 2H)

実施例 98. 2- [7- (2-ブチニル) -2-メトキシ-6-オキソ-8- (ピペラジーン-1-イル) -6, 7-ジヒドロプリン-1-イルメチル] ベンゾ

- 15 ニトリル 塩酸塩

実施例 96b) でジメチルアミンの代わりにメタノールを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例 96 と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

- 20 δ 1.79 (s, 3H) 3.28 (br. s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 4.97 (s, 2H) 5.32 (s, 2H) 7.19 (d, J=8Hz, 1H) 7.48 (t, J=8Hz, 1H) 7.63 (t, J=8Hz, 1H) 7.87 (d, J=8Hz, 1H) 9.05 (br. s, 2H)

実施例 109. 7-ベンジル-1-メチル-8- (ピペラジーン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 7-ベンジル-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン

- 25 イノシン 18. 23 g をジメチルスルホキシド 90 ml に溶解し、ベンジルブロマイド 16 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル 3 l に注

- 131 -

ぎ、上澄みを除き、析出したオイルを10%塩酸(135ml)に溶解し、70℃に加熱した。4時間攪拌し、室温に冷やした後、5N-水酸化ナトリウム水溶液にてpH7まで中和した。析出した固体をろ取し、乾燥し、標記化合物12.748gを得た。

5 b) 4-(7-ベンジル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

7-ベンジル-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン12.748gをN, N-ジメチルホルムアミド150mlに溶解し、N-クロロコハク酸イミド7.9gを加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、1N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮し、7-ベン
10 ジル-8-クロロ-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン6.103gを得た。このものをピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル20gと混合し、150℃に加熱した。1時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。有機層を1N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を
15 濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-メタノール(10:1)溶出分画より、標記化合物1.539gを得た。¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.39 (s, 9H) 3.07-3.10 (m, 4H) 3.35-3.39 (m, 4H) 5.44 (s, 2H) 7.16-7.18 (m, 2H) 7.22-7.32 (m, 3H) 7.91 (s, 1H) 12.18 (s, 1H) .

20 c) 7-ベンジル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-(7-ベンジル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル15mgをN, N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、水素化ナトリウム10mg、ヨウ化メチル1
25 0μlを加え、室温にて3日間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え分液、有機層を濃縮し残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し濃縮した。残渣を逆相系高速液

- 132 -

体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物4.31mgを得た。

MS m/e (ESI) 325 ($MH^+ - CF_3COOH$)

実施例115. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジーン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジーン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 2-ブロモ-3-(2-ブチニル)-5-シアノ-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル

2-ブロモ-1H-イミダゾール-4,5-ジカルボニトリル [CAS No. 50847-09-1] 16.80gのエタノール170ml溶液に硫酸4.56mlを加え、48時間加熱還流した。冷却した後、酢酸エチル500mlおよび水200mlを加え、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、炭酸カリウム14.1gおよび2-ブチニルブロマイド8.6mlを加え、室温で18時間攪拌した。

15 酢酸エチル500mlを加え、水300mlで3回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和水溶液300mlで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル（9:1）溶出分画より、標記化合物4.09gを得た。

1H -NMR ($CDCl_3$)

20 δ 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) 1.81 (s, 3H) 4.47 (q, $J=7.2$ Hz, 2H) 5.16 (s, 2H)

b) 4-[1-(2-ブチニル)-4-シアノ-5-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

25 2-ブロモ-3-(2-ブチニル)-5-シアノ-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル4.09gをピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチ

- 133 -

ルエステル 7. 70 g と混合し、150℃に加熱した。50分攪拌し、反応混合物をトルエンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1) 溶出分画より、標記化合物 4. 47 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

- 5 δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.08-3.13 (m, 4H) 3.57-3.61 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H)

c) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-チオカルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 10 4-[1-(2-ブチニル)-4-シアノ-5-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.80 g のエタノール 20 ml 溶液に硫化アンモニウム 50% 水溶液 5 ml を加え、14 時間 60℃で加熱した。酢酸エチル 100 ml および水 50 ml を加え、有機層を水 50 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、標記化合物 0.58 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

- 20 δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.54-3.59 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H) 7.41 (br. s, 1H) 8.88 (br. s, 1H)

d) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファニルカルボンイミドイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1

- 25 -カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-チオカルバモイ

- 134 -

- ル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル
 エステル 0.58 g のジクロロメタン 20 ml 溶液にテトラフルオロホウ酸トリ
 メチルオキソニウム 0.235 を加え、室温で 18 時間攪拌した。ジクロロメタ
 ン 50 ml を加え、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 20 ml で洗浄し、無水硫
 5 酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物 0.55 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.39 (s, 3H)
 3.12-3.16 (m, 4H) 3.56-3.59 (m, 4H) 4.42 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.80 (q, J=2.
 3Hz, 2H)

- 10 e) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスル
 ファニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボ
 ン酸 t-ブチルエステル

- 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファ
 ニルカルボンイミドイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カ
 15 ルボン酸 t-ブチルエステル 0.55 g のエタノール 30 ml 溶液に 2N 塩酸
 水溶液 5 ml を加え、5 時間 60℃ で加熱した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸
 エチル 25 ml および 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。水層を酢酸エチル
 25 ml で抽出し、有機層を合わせ、1N 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を含ん
 でいる塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで
 20 乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン 10 ml に溶解し、トリ
 エチルアミン 0.10 ml および二炭酸ジ-t-ブチル 0.256 g を加え、室
 温で 15 時間攪拌した。酢酸エチル 25 ml を加え、0.1N 塩酸 10 ml、水
 素炭酸ナトリウムの飽和水溶液 10 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml
 で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲ
 25 ルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出
 分画より、標記化合物 0.15 g を得た。

- 135 -

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.43 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.40 (s, 3H)
 3.16-3.20 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.35 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.80 (q, J=2.3Hz, 2H)

- 5 f) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 0℃で4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.265 g のエタノール 8 ml 溶液に酢酸水銀 (II) 0.187 g および水素化ほう素ナトリウム 0.090 を加え、室温で 4 時間攪拌した。更に酢酸水銀 (II) 0.187 g および水素化ほう素ナトリウム 0.090 を加えた後、15 時間室温で攪拌した。酢酸エチル 100 ml および 0.5N 塩酸 50 ml を加え、有機層を水 50 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より、原料を 0.172 g 回収し、ヘキサン-酢酸エチル (1:4) 溶出分画より、標記化合物 0.061 g を得た。
- 15

¹H-NMR (CDCl₃)

- 20 δ 1.42 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.17-3.21 (m, 4H) 3.41 (t, J=4.8Hz, 1H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.36 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.75 (d, J=4.8Hz, 2H) 4.81 (q, J=2.3Hz, 2H)

- g) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル
- 25

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシメチル

- 136 -

ルー 1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチル
 エステル 0.061 g のジクロロメタン 2 ml 溶液に二酸化マンガン 0.120
 g を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル

5 (7:3) 溶出分画より、標記化合物 0.055 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.42 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.23-3.26 (m,
 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.45 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H) 10.36
 (s, 1H)

10 h) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒド
 ロー 1H-イミダゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジーン-1-カ
 ルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ホルミル-1H
 -イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

15 0.055 g のエタノール 2.5 ml 溶液にメチルヒドラジン 0.05 ml を加
 え、80℃で 15 時間、更に 130℃で 14 時間加熱した。反応液を減圧濃縮し
 た後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸
 エチル (1:1) 溶出分画より、標記化合物 0.035 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

20 δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4
 H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 387.4 (MH⁺)

i) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジーン-1-イル)-3,
 5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸

25 塩

4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-

- 137 -

- 1 H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.0351 g のジクロロメタン 0.4 ml 溶液にトリフルオロ酢酸 0.4 ml を加え、1 時間室温で攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1 %
- 5 トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.0295 g を得た。

¹H-NMR (CD₃OD)

δ 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 5.15 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.20 (s, 1H)

- 10 MS m/e (ESI) 287.09 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 116. 5-ベンジルオキシメチル-3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- a) 5-ベンジルオキシメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド
- 15

- 5-ベンジルオキシメチルイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン [CAS No 82137-50-6] (R. Paul Gagnier, Michael J. Halat and Brian A. Otter Journal of Heterocyclic Chemistry, 21, p 481, 1984; アル・ポール・ガングニエル、マイケル・ジェー・ハラト、ブライアン・エイ・オッター ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー、21、481 頁、1984) 3.04 g のジクロロメタン 50 ml 溶液にトリエチルアミン 2.08 g、N,N-ジメチルスルファモイルクロライド 2.80 および 4-ジメチルアミノピリジン 0.22 g を加え、4
- 25 時間加熱還流した。酢酸エチル 250 ml を加え、1 N 塩酸水溶液 50 ml、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 50 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml

- 138 -

で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (2 : 3) 溶出分画より、標記化合物 2.86 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

- 5 δ 2.98 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.21 (s, 1H)
8.46 (s, 1H)

b) 5-ベンジルオキシメチル-2-クロロ-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジーン-1-スルホン酸ジメチルアミド

- 窒素雰囲気下、-78℃で5-ベンジルオキシメチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジーン-1-スルホン酸ジメチルアミド 3.34 g のテトラヒドロフラン 150 ml 溶液に n-ブチルリチウム 5.3 ml (2.0 モルシクロヘキサン溶液) を加え、1 時間 -78℃で攪拌した後、ヘキサクロエタン 3.26 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液を加え、室温まで上温させた。塩化アンモニウムの 5% 水溶液 25 ml を加え、酢酸エチル 50 ml
- 15 1 で抽出した。有機層を水 25 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 25 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (2 : 3) 溶出分画より、標記化合物 2.31 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

- 20 δ 3.12 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.70 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.48 (s, 1H)

c) 4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジーン-2-イル) ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 窒素雰囲気下、5-ベンジルオキシメチル-2-クロロ-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジーン-1-スルホン酸ジメチルアミド 2.31 g およびピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 4.49 g

- 139 -

を150℃で2時間半加熱した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物1.94gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 3.54-3.58 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 4.68 (s, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.35 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 12.58 (br. s, 1H)

d) 4-[6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.216gのN,N-ジメチルホルムアミド20ml溶液に炭酸カリウム0.74gおよび2-ブチニルブロマイド0.078gを加えた。

16時間室温で攪拌した後、酢酸エチル50mlを加え、有機層を水20mlで三回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和水溶液10mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2)溶出分画より、標記化合物0.139gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.61-3.66 (m, 4H) 4.72 (s, 2H) 5.10 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.38 (m, 5H) 8.18 (s, 1H)

e) 5-ベンジルオキシメチル-3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジ

- 140 -

ン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.0073 g を実施例 115 i) と同様に処理し、精製して、標記化合物 0.0043 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)

δ 1.83 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 4.69 (s, 2H) 5.15 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 5.64 (s, 2H) 7.17-7.32 (m, 5H) 8.20 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 393.28 ($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

実施例 117. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 10 窒素雰囲気下、4-[6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.123 g のジクロロメタン 8 ml 溶液を -78°C に冷却し、三塩化ほう素 1.9 ml (1.0 モルジクロロメタン溶液) を加えた。 -78°C で 5 時間攪拌した後、ジクロロメタン
- 15 -メタノールの 1:1 混合溶媒 10 ml を加え、 -78°C で更に 2 時間攪拌した後、室温まで上温させた。溶媒を減圧濃縮し、メタノール 10 ml を加えた後、再び減圧濃縮した。残渣をピリジン 3 ml に溶解し、2 時間過熱還流した。この溶液 0.3 ml を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精
- 20 製し、標記化合物 0.005 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)

δ 1.83 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 5.16 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 8.21 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 273.16 ($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

- 25 実施例 118 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキ

- 141 -

シ] ベンツアミド 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 5 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 200 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 2.0 ml に溶解し、サリチルアミド 85 mg、炭酸カリウム 129 mg を加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、5.0 ml の水を加えた。室温で1時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、エーテルにて洗浄し、標記化合物を 221 mg (89%) 得た。
- 10

¹H-NMR (DMSO-d₆)

- δ 1.43 (s, 9H) 1.79 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.23-3.27 (m, 4H) 3.36 (s, 3H) 3.48-3.52 (m, 4H) 4.95 (q, 2.5Hz, 2H) 6.59 (td, J=8.0, 1.0Hz, 1H) 6.63 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H) 7.14 (ddd, J=8.0, 7.5, 2.0Hz, 1H) 7.80 (dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H)
- 15

MS m/e (ESI) 522 (MH⁺)

b) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド 塩酸塩

20 ド 塩酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 210 mg にメタノール 3.5 ml、4N 塩酸-酢酸エチル溶液を 2.1 ml 加えた。室温にて4時間攪拌後、反応液に窒素ガスを吹き付けて濃縮した。得られた残渣をエタノール、酢酸エチルで洗浄して、標記化合物を 177 mg (96%) 得た。
- 25

- 142 -

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.28-3.32 (m, 4H) 3.48 (s, 3H) 3.54-3.58 (m, 4H)
 5.04 (q, 2.3Hz, 2H) 6.96 (br. t, J=7.0Hz, 1H) 6.99 (br. d, J=8.0Hz, 1H) 7.
 46 (ddd, J=8.0, 7.0, 1.5Hz, 1H) 7.93 (br. d, J=8.0Hz, 1H)

5 MS *m/e* (ESI) 422 (MH⁺-HCl)

実施例 119 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イ
 ル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン
a) 5-メチル-1-トリチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピ
 リダジン-4-オン

- 10 室温で5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-
 オン [CAS No 76756-58-6] (Shih-Fong Chen and Raymond P. Panzica Journal of
 Organic Chemistry 46, p2467, 1981;
 シー・フong・チェン、レーモンド・ピー・パンジカ ジャーナル・オブ・
 15 オーガニック・ケミストリ 46、2467頁、1981) 78.8gを
 ジクロロメタン2.5lに懸濁させ、トリエチルアミン78.8を加えた。トリ
 チルクロライド176gを加え、3時間攪拌した。酢酸エチル7.5lを加え、
 水3lおよび塩化ナトリウムの飽和水溶液3lで順次洗浄し、無水硫酸マグネシ
 ウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて
 20 精製し、ヘキサン-酢酸エチル(20:80から0:100)溶出分画より、標
 記化合物136.5gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 3.79 (s, 3H) 6.92 (s, 1H) 7.07-7.13 (m, 6H) 7.32-7.40 (m, 9H) 7.87 (s,
 1H)

- 25 b) 2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,
 5-d]ピリダジン-4-オン

- 143 -

- 窒素の雰囲気下、 -75°C で5-メチル-1-トリチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジンを4-オン68. 3 gのテトラヒドロフラン41溶液にリチウムヘキサメチルジシラジド220 ml (1.0モルテトラヒドロフラン溶液)を加え、 -75°C で1時間攪拌した後、ヘキサクロロエタン82. 5 3 gのテトラヒドロフラン200 ml溶液を加え、 -20°C まで昇温させた。塩化アンモニウムの5%水溶液5 lを加え、酢酸エチル4 lで抽出した。有機層を水5 lおよび塩化ナトリウムの飽和水溶液5 lで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を t -ブチルメチルエーテル150 mlに懸濁させ、濾取し、 t -ブチルメチルエーテル100 mlで二回洗浄した。標記化合物69. 7 gを得た。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 3.78 (s, 3H) 5.81 (s, 1H) 7.25-7.27 (m, 6H) 7.28-7.38 (m, 9H)

- c) 4-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t -ブチルエステル
- 15 テル

- 2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジンを4-オン69. 7 gとピペラジン-1-カルボン酸 t -ブチルエステル153. 4 gを混ぜ、窒素の雰囲気下で攪拌しながら 100°C まで加熱した。反応液が回転しやすくなったら温度を 150°C まで上げ、この温度で
- 20 1時間反応させた。反応液を冷却した後、 t -ブチルメチルエーテル250 mlに分散させ、懸濁物を濾取した。 t -ブチルメチルエーテル200 mlで2回、水200 mlで3回、また再び t -ブチルメチルエーテル200 mlで2回洗浄し、乾燥した後、標記化合物50. 3 gを得た。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

- 25 δ 1.50 (s, 9H) 3.56-3.62 (m, 4H) 3.73-3.80 (m, 4H) 3.87 (s, 3H) 8.16 (s, 1H) 12.65 (br. s., 1H)

- 144 -

d) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

窒素雰囲気下、15℃で4-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル88.4gのN,N-ジメチルホルムアミド5.5l溶液に炭酸カリウム43.9gおよび2-ブチニルブロマイド27.8mlを順次加えた。反応液を室温で22時間攪拌した後、水10lに注ぎ、酢酸エチル5lで抽出した。有機層を水5lで2回、塩化ナトリウムの飽和水溶液5lで順次洗淨し、水層を酢酸エチル3lで2回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2から3:7)溶出分画より、標記化合物54.3gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

15 δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

e) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル54.3gのジクロロメタン200ml溶液にトリフルロ酢酸200mlを加え、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチル500mlに溶解し、炭酸水素ナトリウム10%水溶液1lを少しずつ加えた。追加後、酢酸エチル1lおよび水酸化ナトリウム5N水溶液500mlを25を加え、有機層を分取した。その後さらに水層をジクロロメタン1lで5回抽出した。有機層を合わせ、水酸化ナトリウム2N水溶液500mlで洗淨し、無水

- 145 -

硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルより再結晶し、標記化合物 30.5 g の結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ 1.84 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.05-3.09 (m, 4H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.06 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 8.13 (s, 3H)

実施例 119-2. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン
トルエン-4-スルホン酸塩

3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン 98.7 mg をエタノール 1 ml に溶解し攪拌下、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 101 mg のエタノール 1 ml 溶液を加え、氷冷下 2 時間攪拌した。析出物を濾取し、50℃で 1 時間減圧乾燥し標記化合物 153.2 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)

δ 1.79 (t, $J = 2\text{ Hz}$, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.25-3.35 (m, 4H) 3.50-3.54 (m, 4H) 3.70 (s, 3H) 5.13 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 2H) 7.10 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H) 7.47 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H) 8.25 (s, 1H) 8.79 (br. s, 2H)

また、この標記化合物 107.95 mg を用いてアセトンより再結晶し、標記化合物 84.9 mg の結晶を得た。

実施例 120 2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン
トリフルオロ酢酸塩

a) 3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル

3-カルボキシピペリジン-1-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル 5.01 g の t-ブタノール 10 ml 溶液にジイソプロピルエチル

- 146 -

アミン 1.84 g およびジフェニルホスホリルアジド 4.71 g を加え、窒素雰囲気下、60℃で18時間加熱した。反応液を冷却し、酢酸エチル 150 ml を加えた。有機層を 5% 硫酸水溶液 100 ml、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml、水 100 ml および塩化ナトリウムの飽和水溶液 100 ml で順次洗
 5 浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より、標記化合物 1.88 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.45 (s, 9H) 1.45-1.72 (m, 3H) 1.82-1.87 (br. s, 1H) 3.09-3.30 (br. s, 2H) 3.58 (br. s, 2H) 3.82-3.98 (br. s, 1H) 4.24 (t, J=7.2Hz, 1H) 4.27-4.48
 10 (br. s, 2H) 4.52-4.59 (br. s, 1H) 7.32 (dd, J=10.3, 10.0Hz, 2H) 7.39 (t, J=10.0Hz, 2H) 7.59 (d, J=10.0Hz, 2H) 7.75 (d, J=10.3Hz, 2H)

b) ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル

3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 9H-フル
 15 オレン-9-イルメチルエステル 1.88 g のエタノール 250 ml 溶液にジエチルアミン 25 ml を加え、18 時間室温で攪拌した。減圧濃縮した後、残渣をトルエン 150 ml およびクエン酸 10% 水溶液 100 ml に溶解した。水層を 5N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にして、ジクロロメタン 100 ml で 2 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、
 20 標記化合物 0.79 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.45 (s, 9H) 1.41-1.53 (m, 2H) 1.65-1.72 (m, 1H) 1.79-1.86 (m, 1H) 2.48-2.56 (m, 1H) 2.64-2.70 (m, 1H) 2.78-2.86 (m, 1H) 3.06 (dd, J=12.0, 4.0 Hz, 1H) 3.48-3.62 (br. s, 1H) 4.71-4.88 (br. s, 1H)

25 c) 2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリ

- 147 -

フルオロ酢酸塩

- 2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジンを 4-オン 0.020 g およびピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル 0.040 g を混ぜ、窒素の雰囲気下、150℃で 1 時間反応させた。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、[1-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 0.016 g を得た。これの 0.0080 g を N, N-ジメチルホルムアミド 0.6 ml に溶解し、炭酸カリウム 0.0038 g および 2-ブチニルプロマイド 0.003 ml を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル 1 ml および水 1 ml に分散し、有機層を濃縮した。残渣をジクロロメタン 0.5 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.5 ml を加えた。1 時間後、反応液を濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。
- 15 にて精製し、標記化合物 0.0046 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.74-1.80 (br. s, 1H) 1.82 (br. s, 3H) 1.96-2.19 (br. m, 3H) 3.43-3.79 (br. m, 5H) 3.86 (s, 3H) 5.05 (br. d, J=16.0Hz, 1H) 5.23 (br. d, J=16.0Hz, 1H) 8.15 (s, 1H)

- 20 実施例 122. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 53.0 g をトリフルオロ酢酸 160 ml に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 2M 水酸化ナトリウム水溶液 12

- 148 -

50 ml を滴下し、室温にて1時間50分攪拌した。白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、エタノールにて洗浄し、60℃で一晩乾燥し標記化合物を42.8 g 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

5 δ 1.78 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.82-2.86 (m, 4H) 3.18-3.22 (m, 4H) 3.36 (s, 3H) 4.91 (q, 2.4Hz, 2H) 6.58 (td, J=8.4, 1.2 Hz, 1H) 6.63 (dd, J=8.0, 0.8 Hz, 1H) 7.14 (ddd, J=8.0, 7.2, 2.0Hz, 1H) 7.80 (dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 422 (MH⁺)

実施例 126. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(
10 (ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]. プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 7 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、3-メルカプトプロピオン酸 20 μl、炭酸カリウム 6 mg を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記
15 化合物 4.60 mg を得た。

MS m/e (ESI) 391 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 129. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-プロピルスルファニル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

25 実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、プロパン-1-チオールを用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 4.61 mg を

- 149 -

得た。

MS *m/e* (ESI) 361 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 142. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(チアゾール-2-イルスルファニル)-1,7-ジヒドロプリン

5 -6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、チアゾール-2-チオールを用いて実施例 126と同様に処理し、標記化合物 3.86 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 402 (MH⁺-CF₃COOH)

10 実施例 146. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-[1-(チオフェン-2-イル)エチルスルファニル]-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、1-(チオフェン-2-イル)エタンチオールを用いて実施例 126と同様に処理し、標記
15 化合物 0.51 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 429 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 147. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

20 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 5 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオール 10 mg、炭酸カリウム 8 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エ
25 チルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィ

- 150 -

ー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3.75 mg を得た。

MS m/e (ESI) 399 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 159. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(4-メチルチアゾール-2-イルスルファニル)-8-(ピペラジーン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールに代わって、4-メチルチアゾール-2-チオールを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 4.01 mg を得た。

10 MS m/e (ESI) 416 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 229. 7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

実施例 96a で得られた 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、シアン化ナトリウム 10 mg、N,N-ジメチルホルムアミド 0.3 ml の混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (50%酢酸エチル/ヘキサン) で精製し標記化合物 6.1 mg を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$)

25 δ 1.50 (s, 9H) 1.83 (s, 3H) 3.50 (s, 4H) 3.58-3.64 (m, 4H) 4.99 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.02 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.44 (t, $J=8$ Hz, 1H) 7.55 (t, $J=8$ Hz, 1

- 151 -

H) 7.74 (d, J=8Hz, 1H)

b) 7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニル 塩酸塩

- 5 4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル6.1mg、トリフルオロ酢酸0.2mlの混合物を室温20分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を20-60%メタノール/水(0.1%濃塩酸)溶媒を用いて逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、標記

10 化合物5.0mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ 1.80 (s, 3H) 3.30 (s, 4H) 3.60-3.70 (m, 4H) 5.09 (s, 2H) 5.60 (s, 2H) 7.27 (d, J=8Hz, 1H) 7.54 (t, J=8Hz, 1H) 7.68 (t, J=8Hz, 1H) 7.94 (d, J=8Hz, 1H) 9.36 (br. s, 2H)

- 15 実施例230. 3-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ピリジン-2-カルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カル

- 20 ボン酸 t-ブチルエステル7mgを1-メチル-2-ピロリドン0.2mlに溶解し、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸アミド8mg、炭酸カリウム8mgを加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相

- 25 (0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物2.93mgを得た。

- 1 5 2 -

MS *m/e* (ESI) 524 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 2 3 4. 2-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-
6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン
-2-イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

- 5 実施例 2 3 0 において、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸アミドの代わりに、サリチルアミドを用いて実施例 2 3 0 と同様に処理し、標記化合物 3. 7 4 m g を得た。

MS *m/e* (ESI) 523 (MH⁺-CF₃COOH)

- 実施例 2 3 5. 2-[7-(2-ブチニル)-1-(4-シアノベンジル)-
 10 6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン
-2-イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(4-シアノベンジル)-
6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カ
ルボン酸 t-ブチルエステル

- 15 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-
 1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1
 0 0 m g を N, N-ジメチルホルムアミド 1. 2 m l に溶解し、4-シアノベン
 ジルブロマイド 9 7 m g、炭酸カリウム 6 8 m g を加えた。室温にて 4 時間攪拌
 後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有
 20 機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 7
 1 m g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.43-3.47 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4
 H) 4.94 (q, 2.5Hz, 2H) 5.53 (s, 2H) 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H) 7.62 (d, J=8.

- 25 0 Hz, 2H)

b) 2-[7-(2-ブチニル)-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-

- 153 -

8- (ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

- 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1- (4-シアノベンジル) -6-
 5 オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カル
 ボン酸 t-ブチルエステル 12 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml
 に溶解し、サリチルアミド 10 mg、炭酸カリウム 10 mg を加え、100℃に
 て 12 時間攪拌した。反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有
 機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速
 液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ
 10 酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 6.69 mg を得た。

MS m/e (ESI) 523 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 238. 2- [7- (2-ブチニル) -1- (3-シアノベンジル) -
 6-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン
 -2-イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

- 15 a) 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1- (3-シアノベンジル) -
 6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カ
 ルボン酸 t-ブチルエステル
 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-
 1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1
 20 00 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 1.2 ml に溶解し、3-シアノベン
 ジルブロマイド 97 mg、炭酸カリウム 68 mg を加えた。室温にて 12 時間攪
 拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。
 有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物
 71 mg を得た。

- 25 1H -NMR (CDCl₃)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, $J=2.5$ Hz, 3H) 3.43-3.47 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4

- 154 -

H) 4.94 (q, 2.5Hz, 2H) 5.53 (s, 2H) 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H) 7.62 (d, J=8.0 Hz, 2H)

b) 2-[7-(2-ブチニル)-1-(3-シアノベンジル)-6-オキソ-
8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオ

5 キシ]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(3-シアノベンジル)-6-
-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カル
ボン酸 t-ブチルエステル 12mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3ml
に溶解し、サリチルアミド 10mg、炭酸カリウム 10mg を加え、100℃に

- 10 て5時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機
層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液
体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢
酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 8.76mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 523 (MH⁺-CF₃COOH)

- 15 実施例 242. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニ
ル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリ
ン-2-カルボニトリル 塩酸塩

a) 3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジル
エステル

- 20 ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル 24.3g、トリエチルアミン
26ml、酢酸エチル 300ml の混合物に、氷冷下クロロギ酸ベンジル（3
0%トルエン溶液）88g を30分かけて滴下した。反応液をろ過して不溶物を
除き、ろ液をさらに少量のシリカゲルを通してろ過、濃縮した。

残渣にエタノール 200ml、5モル水酸化ナトリウム水溶液 40ml を加え室

- 25 温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水 200ml を加え、t-ブチルメ
チルエーテルで抽出した。この水層に5モル塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽

- 155 -

出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、油状残渣 30.9 g を得た。

この残渣 30 g、ジフェニルリン酸アジド 24.5 ml、トリエチルアミン 15.9 ml、*t*-ブタノール 250 ml の混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、さらに 100℃の油浴中 20 時間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル-水で抽出、有機層を薄い炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を 10-20% 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し標記化合物 21.4 g を得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.43 (s, 9H) 1.48-1.92 (m, 4H) 3.20-3.80 (m, 5H) 4.58 (br. s, 1H) 5.13 (s, 2H) 7.26-7.40 (m, 5H)

b) ピペリジン-3-イルカルバミン酸 *t*-ブチルエステル

3-*t*-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステル 10 g、10%パラジウム炭素 500 mg、エタノール 100 ml の混合物を水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮乾固して標記化合物 6.0 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.44 (s, 9H) 1.47-1.80 (m, 4H) 2.45-2.60 (m, 1H) 2.60-2.75 (m, 1H) 2.75-2.90 (m, 1H) 3.05 (dd, J=3Hz, 12Hz, 1H) 3.57 (br. s, 1H) 4.83 (br. s, 1H)

c) [1-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 *t*-ブチルエステル

7-(2-ブチニル)-2,6,8-トリクロロ-7H-プリン 1.25 g、ピペリジン-3-イルカルバミン酸 *t*-ブチルエステル 1.0 g、アセトニトリル 10 ml の混合物を室温で 10 分攪拌後、トリエチルアミン 0.63 ml を

- 156 -

10分かけて滴下、そのまま室温で30分攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を *t*-ブチルメチルエーテル-ヘキサンで結晶化し、標記化合物 1.79 g を得た。

5 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.43 (s, 9H) 1.60-2.02 (m, 4H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.32-3.41 (m, 1H) 3.42-3.52 (m, 1H) 3.67-3.76 (m, 1H) 3.80-3.91 (m, 1H) 4.76-4.90 (m, 3H) d) [1- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 *t*-ブチ

10 ルエステル

[1- [7- (2-ブチニル) -2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 *t*-ブチルエステル 1.79 g、酢酸ナトリウム 1.0 g、ジメチルスルホキシド 18 ml の混合物を 120℃ の油浴中 3 時間加熱攪拌した。油浴から外し、反応液に水 18 ml を加え室温まで冷

15 却した。結晶をろ過、水洗、*t*-ブチルメチルエーテル洗いの後乾燥して標記化合物 1.59 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 1.39 (s, 9H) 1.34-1.88 (m, 4H) 1.78 (s, 3H) 2.81 (t, J=11Hz, 1H) 2.95 (t, J=11Hz, 1H) 3.48-3.60 (m, 2H) 3.64 (d, J=6Hz, 1H) 4.90 (s, 2H) 6.94 (d, J=8Hz, 1H)

20

e) [1- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1- (2-シアノベンジル) -6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 *t*-ブチルエステル

[1- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 *t*-ブチル
25 エステル 100 mg、無水炭酸カリウム 66 mg、2-シアノベンジルプロマイ

- 157 -

ド 70 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 1 ml の混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウム乾燥後濃縮した。残渣を 50% 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物 44.7 mg を得た。

5 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.44 (s, 9H) 1.59-1.81 (m, 2H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 1.86-1.94 (m, 2H)
3.20-3.50 (m, 3H) 3.66 (d, J=7Hz, 1H) 3.86 (br. s, 1H) 4.88-5.06 (m, 3H)
5.72 (s, 2H) 7.06 (d, J=8Hz, 1H) 7.38 (t, J=8Hz, 1H) 7.51 (t, J=8Hz, 1H)
7.70 (d, J=8Hz, 1H)

10 f) [1- [7- (2-ブチニル) - 2-シアノ-1- (2-シアノベンジル) - 6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル

[1- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1- (2-シアノベンジル) - 6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 15 mg、シアン化ナトリウム 20 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml の混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。残渣を 50% 酢酸エチル/ヘキサン溶媒で薄層クロマトグラフィー (3 回展開) 精製し、標記化合物 10.3 mg を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.44 (s, 9H) 1.52-1.98 (m, 4H) 1.81 (t, J=2Hz, 3H) 3.24 (dd, J=7Hz, 12Hz, 1H) 3.30-3.40 (m, 1H) 3.46-3.56 (m, 1H), 3.72 (d, J=12Hz, 1H) 3.86 (br. s, 1H) 4.86-5.10 (m, 3H) 5.73 (s, 2H) 7.00 (d, J=8Hz, 1H) 7.42 (t, J=8Hz, 1H) 7.54 (dt, J=2Hz, 8Hz, 1H) 7.73 (dd, J=2Hz, 8Hz, 1H)

25 g) 8- (3-アミノピペリジン-1-イル) - 7- (2-ブチニル) - 1- (2-シアノベンジル) - 6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カ

- 158 -

ルボニトリル 塩酸塩

[1- [7- (2-ブチニル) -2-シアノ-1- (2-シアノベンジル) -
6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イ
ル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 10.3 mg、トリフルオロ酢酸 0.2
5 ml の混合物を 20 分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を 20-80%メタノ
ール/水 (0.1%濃塩酸) 溶媒を用いて逆相カラムクロマトグラフィー精製し、
標記化合物 8.0 mg を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 1.60-1.74 (m, 2H) 1.79 (t, J=2Hz, 3H) 1.88-2.03 (m, 2H) 3.14-3.28 (m,
10 2H) 3.42 (br. s, 1H) 3.52-3.82 (m, 2H) 4.98-5.12 (m, 2H) 5.58 (s, 2H) 7.
26 (d, J=8Hz, 1H) 7.53 (t, J=8Hz, 1H) 7.66 (t, J=8Hz, 1H) 7.93 (d, J=8Hz,
1H) 8.16 (br. s, 3H)

実施例 243. 2- [8- (3-アミノピペリジン-1-イル) -7- (2-
ブチニル) -2-メトキシ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロプリン-1-イルメ

15 チル] ベンゾニトリル 塩酸塩

[1- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1- (2-シアノベンジル) -
6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イ
ル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 15 mg、無水炭酸カリウム 20 mg、
メタノール 0.2 ml の混合物を 3 時間攪拌した。以下、実施例 242 f、g)
20 と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 1.58-1.72 (m, 2H) 1.84-1.94 (m, 1H) 1.96-2.04 (m, 1H) 3.08-3.20 (m, 2
H) 3.36-3.70 (m, 3H) 3.90 (s, 3H) 4.90-5.02 (m, 2H) 5.32 (s, 2H) 7.20 (d,
J=8Hz, 1H) 7.47 (t, J=8Hz, 1H) 7.63 (t, J=8Hz, 1H) 7.87 (d, J=8Hz, 1H)
25 8.12 (br. s, 3H)

実施例 248. 2- [8- (3-アミノピペリジン-1-イル) -7- (2-

- 159 -

ブチニル) - 1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-
イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

a) [1- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,
7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸

5 t-ブチルエステル

[1- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-
1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチル
エステル 700 mg をジメチルスルホキシド 7.0 ml に溶解し、ヨウ化メチル
114 μ l、炭酸カリウム 299 mg を加えた。室温にて 30 分攪拌後、反応液
10 に 40 ml の水を加えた。室温で 30 分間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた
白色固体を水、ヘキサンにて洗浄し、標記化合物を 540 mg 得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.44 (s, 9H) 1.72-1.94 (m, 4H) 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.16-3.92 (m, 5
H) 3.72 (s, 3H) 4.91 (dd, J= 17.6, 2.4Hz, 1H) 5.01 (d, J=17.6Hz, 1H)

15 b) 2- [8- (3-アミノピペリジン-1-イル) - 7- (2-ブチニル) -
1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]
ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

[1- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,
7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸
20 t-ブチルエステル 10 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解
し、サリチルアミド 10 mg、炭酸カリウム 10 mg を加え、100℃にて 2 時
間攪拌した。反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃
縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロ
マトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含
25 有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 5.54 mg を得た。

MS m/e (ESI) 436 (MH⁺-CF₃COOH)

- 160 -

実施例 258. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(2-プロピニル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

室温で3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩0.448 gのN,N-ジメチルホルムアミド20 ml溶液にトリエチルアミン0.299 g、4-ジメチルアミノピリジン0.023 g、および二炭酸ジ-t-ブチル0.645 gを加え、5時間攪拌した後、水酸化ナトリウムの5N水溶液2 mlを加え、さらに1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル200 mlおよび塩化アンモニウムの飽和水溶液100 mlに注ぎ、有機層を水100 mlで2回、塩化ナトリウムの飽和水溶液100 mlで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、
15 減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物0.298 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.50 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.41 (m, 4H) 3.63 (m, 4H) 5.06 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.17 (s, 1H) 9.92 (br. s, 1H)

20 b) 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(2-プロピニル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.010 gのN,N-ジメチルホルムアミド0.5 ml溶液に炭酸カリウム0.005 gおよび3-ブロモ-1-プロピン0.003 mlを加え、
25

- 161 -

室温で10時間攪拌した。反応液に酢酸エチル1ml、水1mlを加え分液し、有機層を濃縮し残渣をジクロロメタン0.5mlおよびトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、1時間攪拌した後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物0.011gを得た。

MS m/e (ESI) 311.29 (MH^+-CF_3COOH).

実施例 266. 3-(2-ブチニル)-5-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]-2-(ピペラジーン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d]ピリダジーン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

10 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,5-d]ピリダジーン-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモ-3'-メトキシアセトフェノンを用いて実施例 258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 421.33 (MH^+-CF_3COOH)

15 実施例 267. 2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジーン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ [4,5-d]ピリダジーン-5-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,5-d]ピリダジーン-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例 258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

1H -NMR (CD_3OD)

δ 1.81 (t, $J=2.5$ Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.66-3.70 (m, 4H) 5.15 (q, $J=2.5$ Hz, 2H) 5.62 (s, 2H) 7.34 (dd, $J=7.6, 1.5$ Hz, 1H) 7.45 (td, $J=7.6, 1.5$ Hz, 1H) 7.59 (td, $J=7.6, 1.7$ Hz, 1H) 7.75 (dd, $J=7.6, 1.7$ Hz, 1H) 8.25 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 388.32 (MH^+-CF_3COOH)

- 162 -

実施例 297. 2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン
-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イル
メチル]-3-フルオロベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダ
 5 ゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ
 チルエステルおよび2-ブロモメチル-3-フルオロベンゾニトリルを用いて実
 施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 406.25 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 308. 3-ベンジル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒ
 10 ドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-(1-ベンジル-6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6,7-
ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-
1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イ
 15 ミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t
 -ブチルエステルおよびベンジルブロマイドを実施例 116d と同様に処理し、
 標記化合物を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$)

δ 1.48 (s, 9H) 3.13-3.18 (m, 4H) 3.50-3.54 (m, 4H) 4.72 (s, 2H) 5.61 (s,
 20 2H) 5.65 (s, 2H) 7.20-7.35 (m, 10H) 8.22 (s, 1H)

b) 3-ベンジル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダ
ゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-(1-ベンジル-6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6,7-ジヒ
 ドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-
 25 カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 117 と同様に処理し、標記化合物を
 得た。

- 163 -

¹H-NMR (CD₃OD)

δ 3.31-3.37 (m, 4H) 3.40-3.46 (m, 4H) 5.68 (s, 2H) 7.22-7.36 (m, 5H) 8.25 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 311.24 (MH⁺-CF₃COOH)

- 5 実施例 309. 3-ベンジル-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-(1-ベンジル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチ

10 ルエステル

3-ベンジル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩を実施例 258 a) と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

- 15 δ 1.47 (s, 9H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.47-3.52 (m, 4H) 5.58 (s, 2H) 7.20-7.34 (m, 5H) 8.20 (s, 1H) 10.04 (br. s, 1H)

b) 3-ベンジル-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 20 4-(1-ベンジル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエ
 テルとヨウ化メチルを用いて実施例 258 b) と同様に処理し、標記化合物を得た

¹H-NMR (CD₃OD)

δ 3.29-3.35 (m, 4H) 3.36-3.41 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 5.68 (s, 2H) 7.21-7.34 (m, 5H) 8.20 (s, 1H)

- 25 MS *m/e* (ESI) 325.01 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 311. 3-ベンジル-5-(2-フェニルエチル)-2-(ピペラジ

- 164 -

ン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オ
ン トリフルオロ酢酸塩

- 4- [1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエ
5 テルおよび (2-ブロモエチル) ベンゼンを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 3.11 (t, J=8.1Hz, 2H) 3.24-3.29 (m, 4H) 3.37-3.42 (m, 4H) 4.46 (t, J=8.1Hz, 2H) 5.58 (s, 2H) 7.09-7.34 (m, 10H) 8.20 (s, 1H)

- 10 MS m/e (ESI) 415.54 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 332. 1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-2-(ピペ
ラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4
-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

- a) 4- [1-(2-ブチニル)-4-(シアノ-ヒドロキシメチル)-5-
15 メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボ
ン酸 t-ブチルエステル

- 4- [1-(2-ブチニル)-5-メトキシカルボニル-4-ホルミル-1H-
イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエ
ステルのアセトニトリル 15 ml 溶液にシアン化ナトリウム 0.200 g および酢酸 0.
20 010 ml を加え、室温で 16 時間攪拌した。酢酸エチル 100 ml を加え、水
50 ml で 2 回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、有機層を
硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3) 溶出分画より、標
記化合物 0.274 g を得た。

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.56-3.60 (m, 4

- 165 -

H) 3.95 (s, 3H) 4.68 (d, J=9.0Hz, 1H) 4.82 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.72 (d, J=9.0Hz, 1H)

b) 4-[1-(2-ブチニル)-4-(カルバモイル-ヒドロキシメチル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-

5 カルボン酸 t-ブチルエステル

5℃で4-[1-(2-ブチニル)-4-(シアノーヒドロキシメチル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.274gのメタノール8ml溶液に過酸化水素30%水溶液3.2mlおよび28%アンモニア水3.2mlを加え15時間攪

- 10 拌した。亜硫酸水素ナトリウムの飽和水溶液100mlを加え、酢酸エチル100mlで2回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール-酢酸エチル(1:9)溶出分画より、標記化合物0.039gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

- 15 δ 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.13-3.25 (m, 4H) 3.54-3.57 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 4.33-4.37 (br. s, 1H) 4.77 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.54 (s, 1H) 5.63 (s, 1H) 6.82 (s, 1H)

c) 4-[4-アミノオキサリル-1-(2-ブチニル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ

20 チルエステル

0℃で4-[1-(2-ブチニル)-4-(カルバモイル-ヒドロキシメチル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.038gのジクロロメタン2ml溶液にトリエチルアミン0.051mlおよび三酸化硫黄ピリジン0.058gのジ

- 25 メチルスルホキシド1ml溶液を加え、15時間室温で攪拌した。更にトリエチルアミン0.102mlおよび三酸化硫黄ピリジン0.116gのジメチルスル

- 166 -

ホキシド 1 ml 溶液を加え、8 時間室温で攪拌した後、酢酸エチル 50 ml を加え、有機層を硫酸 1% 水溶液 20 ml、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 20 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 20 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、

- 5 酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1) 溶出分画より、標記化合物 0.021 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, $J=2.5\text{Hz}$, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.56-3.59 (m, 4H) 3.84 (s, 3H) 4.84 (q, $J=2.5\text{Hz}$, 2H) 5.62 (br. s, 1H) 7.02 (br. s, 1H)

- d) 4- [1- (2-ブチニル) -4-カルバモイル-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4- [4-アミノオキサリル-1- (2-ブチニル) -5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 115h と同様に処理し、標記化合物を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ 1.50 (s, 9H) 1.84 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.46-3.50 (m, 4H) 3.63-3.66 (m, 4H) 3.99 (s, 3H) 5.12 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 6.16 (s, 1H) 8.85 (s, 1H)

- e) 1- (2-ブチニル) -6-メチル-7-オキソ-2- (ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-カルボキ
20 サミド トリフルオロ酢酸塩

4- [1- (2-ブチニル) -4-カルバモイル-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 115i と同様に処理し、標記化合物を得た。

- 25 MS m/e (ESI) 330.18 ($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

実施例 338. 3- (2-ブチニル) -2- (ピペラジン-1-イル) -3,

- 167 -

5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 2-ブロモ-1-(2-ブチニル)-1H-イミダゾール-4, 5-ジカルボニトリル

- 2-ブロモ-1H-イミダゾール-4, 5-ジカルボニトリル [CAS No. 50847-09-1] 90.6 g の N, N-ジメチルホルムアミド 520 ml 溶液に炭酸カリウム 69.8 g および 1-ブロモ-2-ブチン 74 ml の N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml 溶液を加え、50℃で8時間加熱した。酢酸エチル 1 l と水 500 ml を加え、有機層を水 500 ml で2回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 500 ml で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。
- 10 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4) 溶出分画より標記化合物 48.0 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 4.85 (q, J=2.3Hz, 2H)

b) 2-ブロモ-1-(2-ブチニル)-5-シアノ-1H-イミダゾール-

15 4-カルボン酸 エチルエステル

- 2-ブロモ-1-(2-ブチニル)-1H-イミダゾール-4, 5-ジカルボニトリル 48.0 g のエタノール 500 ml 溶液に濃硫酸 25 ml を加え、110時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル 500 ml と水 500 ml に溶解し、水酸化カリウムで pH 8 に調整した。水層を酢酸エチル 500 ml で抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3) 溶出分画より標記化合物 21.7 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

- δ 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 4.46 (q, J=7.0Hz, 2H) 4.85 (q, J=2.3Hz, 2H)
- 25

c) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-エトキシカルボニル-1

- 168 -

H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

2-ブロモ-1-(2-ブチニル)-5-シアノ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル 21.7 g を実施例 115b と同様に処理し、標記

5 化合物 25.1 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H) 1.49 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.22-3.26 (m, 4H) 3.56-3.61 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.0Hz, 2H) 4.68 (q, J=2.3Hz, 2H)

d) 4-[1-(2-ブチニル)-4-カルボキシ-5-シアノ-1H-イミ

10 ダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 2

5.1 g のエタノール 500 ml 溶液に 5N 水酸化ナトリウム溶液 16 ml を加え、2 時間室温で攪拌した後、溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル 1 l およ

15 び水 500 ml に溶解し、2N 塩酸 50 ml を加えた。有機層を塩化ナトリウムの飽和水溶液 200 ml で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し標記化合物 23.2 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.49 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.22-3.26 (m, 4H) 3.56-3.61 (m, 4H) 4.68 (q, J=2.3Hz, 2H)

20 H) 4.68 (q, J=2.3Hz, 2H)

e) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

-10℃で 4-[1-(2-ブチニル)-4-カルボキシ-5-シアノ-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

25 22.9 g のテトラヒドロフラン 600 ml にトリエチルアミン 6.9 g およびクロロギ酸イソブチル 10.19 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下

- 169 -

した。沈殿物を濾過で除去した後、溶液を再び -10°C まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム 9.45 g の水 100 ml 溶液を滴下した。1時間後、酢酸エチル 500 ml および水 500 ml を加え、 1 N 塩酸で $\text{pH}5$ に一度調整した後、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で $\text{pH}10$ に調整した。有機層を水 500 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 500 ml で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(4:1)溶出分画より標記化合物 19.1 g を得た。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, $J=2.3\text{ Hz}$, 3H) 2.26 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H) 3.13-3.17 (m, 4H) 3.53-3.57 (m, 4H) 4.58 (q, $J=2.3\text{ Hz}$, 2H) 4.64 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H) f) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル1.

15 35 g のジクロロメタン 5 ml 溶液に二酸化マンガン 3.28 g を加え、反応液を室温で15時間、加熱還流下で5時間攪拌した後、濾過し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(2:3)溶出分画より標記化合物 1.11 g を得た。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

20 δ 1.50 (s, 9H) 1.88 (t, $J=2.3\text{ Hz}$, 3H) 3.24-3.28 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H) 4.70 (q, $J=2.3\text{ Hz}$, 2H) 9.87 (s, 1H) g) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-エトキシカルボニルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

25 5°C で窒素の雰囲気下、ジエチルホスホ酢酸エチル 0.243 g のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液に水素化ナトリウム 0.038 g を加えた。4-[1-

- 170 -

(2-ブチニル) - 5-シアノ - 4-ホルミル - 1H-イミダゾール - 2-イル] ピペラジーン - 1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.310 g のテトラヒドロフラン 5 ml を加え、30分攪拌した。酢酸エチル 50 ml および 0.1 N 水酸化ナトリウム 25 ml を加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 7) 溶出分画より標記化合物 0.380 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.33 (t, J=7.4Hz, 3H) 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.25 (q, J=7.4Hz, 2H) 4.59 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.70 (d, J=15.8Hz, 1H) 7.50 (d, J=15.8Hz, 1H)

h) 4-[1-(2-ブチニル) - 5-シアノ - 4-(2-カルボキシビニル) - 1H-イミダゾール - 2-イル] ピペラジーン - 1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル) - 5-シアノ - 4-(2-エトキシカルボニルビニル) - 1H-イミダゾール - 2-イル] ピペラジーン - 1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 338 d と同様に処理し標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.59 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.70 (d, J=15.8Hz, 1H) 7.50 (d, J=15.8Hz, 1H)

i) 4-[1-(2-ブチニル) - 5-シアノ - 4-(2-アジドカルボニルビニル) - 1H-イミダゾール - 2-イル] ピペラジーン - 1-カルボン酸 t-ブチルエステル

窒素の雰囲気下、4-[1-(2-ブチニル) - 5-シアノ - 4-(2-カルボキシビニル) - 1H-イミダゾール - 2-イル] ピペラジーン - 1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.200 g、トリエチルアミン 0.073 ml およびジフェニルホスホン酸アジド 0.108 ml の t-ブタノール 2 ml 溶液を 4 時間

- 171 -

50℃で加熱した。酢酸エチル50mlを加え、水20mlで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(2:3)溶出分画より標記化合物0.178gを得た。

5 ¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.48 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.59 (q, J=2.2Hz, 2H) 6.67 (d, J=15.4Hz, 1H) 7.56 (d, J=15.4Hz, 1H)
j) 4-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノビニル)-1-(2-ブチニル)-5-シアノ-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カル

10 ボン酸 tert-ブチルエステル

窒素の雰囲気下、4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-アジドカルボニルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル0.178gのtert-ブタノール10ml溶液を15時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

15 ーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(9:11)溶出分画より標記化合物0.169gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.16-3.19 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 4.51 (q, J=2.2Hz, 2H) 5.83 (d, J=15.0Hz, 1H) 6.43-6.53 (m, 1H) 7.55-7.66 (m, 1H)

20

k) 4-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノビニル)-1-(2-ブチニル)-5-カルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノビニル)-1-(2-ブチニル)-5-シアノ-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを実施例332bと同様に処理し標記化合物を得た。

- 172 -

¹H-NMR(CDCl₃)

δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.21-3.25 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 4.68 (q, J=2.2Hz, 2H) 5.90 (br. s, 1H) 6.36 (br. d, J=14.8Hz, 1H) 6.92 (br. d, J= 8.4Hz, 1H) 7.45 (br. s, 1H) 7.52 (m, 1H)

5 1) 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノビニル)-1-(2-ブチニル)-5-カルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 0.0075gのエタノール 0.3ml 溶液に 5

10 N塩酸 0.1ml を加え、15時間室温で撹拌した。溶媒を減圧濃縮し残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた。)にて精製し、標記化合物 0.0043g を得た。

¹H-NMR(CD₃OD)

δ 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 5.15 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.60 (d, J=7.1Hz, 1H) 7.18 (d, J=7.1Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 272.32 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 339. 3-(2-ブチニル)-5-(2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

20 a) 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩を実施例 258

25 a と同様に処理し標記化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

- 173 -

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.35-3.39 (m, 4H) 3.60-3.64 (m, 4H) 5.07 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 6.55 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) 6.97 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H)

b) 3-(2-ブチニル)-5-(2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

5 トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび(2-ブロモエチル)ベンゼンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)

δ 1.83 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.05 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 4.26 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H) 5.18 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 6.46 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 7.15 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 7.16-7.30 (m, 5H)

MS m/e (ESI) 376.36 ($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

15 実施例340. 3-(2-ブチニル)-5-(2-フェノキシエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)

δ 1.80 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 4.30 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H) 4.44 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H) 5.16 (q, $J=2.4\text{Hz}$, 2H) 6.59 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H) 6.87-6.91 (m, 3H) 7.20-7.24 (m, 2H) 7.50 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H)

MS m/e (ESI) 392.34 ($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

- 174 -

実施例 3 4 1. 3-(2-ブチニル)-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモアセトフェノンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)

δ 1.79 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 3H) 3.46-3.50 (m, 4H) 3.64-3.68 (m, 4H) 5.16 (q, $J=2.3\text{Hz}$, 2H) 5.61 (s, 2H) 6.65 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 7.37 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 7.57 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) 7.69 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) 8.10 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H)

MS m/e (ESI) 392.34 ($\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$)

実施例 3 5 3. 7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

15 a) 4-[7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

8-クロロテオフィリン 4.9g および炭酸カリウム 5g を N,N-ジメチルホルムアミド 100ml に溶解し、1-ブロモ-2-ブチン 2.4ml を加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。不溶の白色固体をろ取り、酢酸エチルにて洗浄し、7-(2-ブチニル)-8-クロロ-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 3.8g を得た。次いで得られた 7-(2-ブチニル)-8-クロロ-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 1.8g および 1-ピペラジンカルボン酸第三ブチルエステル 3.7g を 150°C にて 1 時間攪拌した。室温に冷却した後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:4)溶出分画より標記化合物 1.6g を得た。

- 175 -

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.49 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.33-3.36 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 3.52 (s, 3H) 3.58-3.61 (m, 4H) 4.88 (q, J=2.4Hz, 2H)

b) 7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-

5 2,6-ジオン

4-[7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 2.5g をトリフルオロ酢酸 15ml に溶解し、室温にて 30 分攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を N シリカゲル(アミノ基で表面処理をされたシリカゲル：富士シリシア化学製 N

10 H-DM2035)を用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より標記化合物 1.6g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.13-3.16 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 3.46-3.48 (m, 4H) 3.52 (s, 3H) 4.87 (q, J=2.4Hz, 2H)

15 実施例 354. 7-(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

a) 4-[7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

3-メチルキサンチン 1.1g を N,N-ジメチルホルムアミド 15ml に溶解し、炭酸カリウム 1.0g および 1-ブロモ-2-ブチン 0.64ml を加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。不溶の白色固体をろ取り、酢酸エチルにて洗浄し、7-(2-ブチニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 1.3g を得た。次いで得られた 7-(2-ブチニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 1.3g を N,N-ジメチルホルムアミド 15ml に溶解し、氷冷下 N-クロロスクシンイミド 0.89g を加えた。室温で 3 時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。不溶の白色固体をろ取り、酢酸エチルにて洗浄し、7-(2-ブチ

- 176 -

ニル)-8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 1.1g を得た。さらに得られた 7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 1.4g および 1-ピペラジンカルボン酸第三ブチルエステル 2.8g を 150°C にて 1 時間攪拌した。室温に冷却した後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:4)溶出分画より標記化合物 1.1g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.49 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.35-3.37 (m, 4H) 3.47 (s, 3H) 3.58-3.61 (m, 4H) 4.85 (q, J=2.4Hz, 2H) 7.73 (s, 1H)

b) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

4-[7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて実施例 353-

b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.48 (s, 3H) 4.85 (q, J=2.4Hz, 2H)

実施例 355. [7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-

2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 15mg および炭酸カリウム 7mg を N,N-ジメチルホルムアミド 1ml に溶解し、プロモ酢酸メチル 10 μl を加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。溶媒を留去した後、残渣をトリフルオロ酢酸 0.5ml に溶解し、室温にて 30 分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水-ア

- 177 -

セトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、標記化合物 6.9 mg を得た。

MS m/e (ESI) 375 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 356. 7-(2-ブチニル)-1-(2-エトキシエチル)-3-メチル-8-(ピペラジ
5 ン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

2-ブロモエチルエチルエーテルを用いて実施例 355 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 375 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 357. 7-(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1-(2-プロピ
10 ニル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

プロパルギルプロミドを用いて実施例 355 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 341 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 358. 1,7-ビス(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-
15 ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

1-ブロモ-2-ブチンを用いて実施例 355 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 355 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 359. [7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イ
20 ル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

ブロモアセトニトリルを用いて実施例 355 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 342 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 360. 7-(2-ブチニル)-1-エチル-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,
25 7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

ヨウ化エチルを用いて実施例 355 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 331 (MH^+-CF_3COOH)

- 178 -

実施例 3 6 1. 7-(2-ブチニル)-3-メチル-1-[(2-オキシ-2-フェニル)エチル]-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

2-ブロモアセトフェノンを用いて実施例 3 5 5 と同様に処理し、標記化合物を得た。

5 MS *m/e* (ESI) 421 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 3 6 2. 7-(2-ブチニル)-1-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキシエチル]-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

2-ブロモ-4'-クロロアセトフェノンを用いて実施例 3 5 5 と同様に処理し、

10 標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 455 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 3 6 3. 7-(2-ブチニル)-3-メチル-1-(2-フェノキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

2-フェノキシエチルブロミドを用いて実施例 3 5 5 と同様に処理し、標記化

15 物を得た。

MS *m/e* (ESI) 423 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 3 6 4. 2-[7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

20 2-シアノベンジルブロミドを用いて実施例 3 5 5 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 418 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 3 6 5. 4-[7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチル]安息香酸メチルエステル ト

25 リフルオロ酢酸塩

4-(プロモメチル)安息香酸メチルエステルを用いて実施例 3 5 5 と同様に処理

- 179 -

し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 451 ($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

実施例 3 6 6. 3-[7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチル]安息香酸メチルエステル トリフ

5 ルオロ酢酸塩

3-(ブロモメチル)安息香酸メチルエステルを用いて実施例 3 5 5 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 451 ($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

実施例 3 6 7. 7-(2-ブチニル)-3-メチル-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジ

10 ン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

(2-ブロモエチル)ベンゼンを用いて実施例 3 5 5 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 407 ($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

実施例 3 6 8. 2-[7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-

15 イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-N-フェニルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩

4-[1-カルボキシメチル-3-メチル-7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 25 mg をテトラヒドロフラン 1ml に溶解し、アニリン 5 μ l、1,1-カルボニルジイミダゾール 9mg およびトリエチルアミン 8 μ l を加え、60℃で 5 時間攪拌した。酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をトリフルオロ酢酸 0.5ml に溶解し、室温にて 30 分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、標記化合物 2.74mg を

25 得た。

MS *m/e* (ESI) 436 ($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

- 180 -

実施例 369. 7-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 第三ブチルエステル

- 5 8-クロロテオフィリン 3.5g とピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 1.69g を混合し 110° C で、終夜攪拌した後、酢酸エチル、水にて希釈し、不溶の白色固体をろ取した。酢酸エチルにて洗浄し、標記化合物 3.65g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ: 1.48 (s, 9H) 3.38 (s, 3H) 3.54-3.57 (m, 7H) 3.66-3.69 (m, 4H) 11.58

10 (s, 1H)

b) 7-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

4-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 11mg、2-メトキシフェニルボロン酸

- 15 15mg、酢酸銅(II) 10mg を、無水テトラヒドロフラン 0.5ml にけん濁し、ピリジン 0.1ml を加え、室温にて 5 日間攪拌した。反応液を、NH シリカゲルを充填したショートカラムを用いてろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を、トリフルオロ酢酸 0.5ml に溶解し、室温にて 30 分攪拌した。溶媒を濃縮した後、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.53mg を得た。

20 ¹H-NMR(CDCl₃)

δ: 3.05-3.20 (m, 4H) 3.29 (s, 3H) 3.50-3.51 (m, 7H) 3.81 (s, 3H) 7.04-7.07 (m, 2H) 7.26-7.30 (m, 1H) 7.47 (dt, J=2.0, 8.0Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 371(MH⁺-CF₃COOH)

実施例 370. 7-(2-シアノフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,

25 7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ホルミルフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラ

- 181 -

ヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

4-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 226mg、2-ホルミルフェニルボロン酸 200mg、酢酸銅(II) 200mg を、無水テトラヒドロフラン 5ml にけん濁し、ピリジン 0.2ml を加え、室温にて 5 日間攪拌した。反応液を、シリカゲルを充填した
5 ショートカラムを用いてろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン- 酢酸エチル 1:1 溶出分画より、標記化合物 51mg を得た。

¹H-NMR(CDC1₃)

10 δ: 1.42 (s, 9H) 3.10-3.14 (m, 4H) 3.25-3.34 (m, 7H) 3.60 (s, 3H) 7.53 (dd, J=1.2, 8.0Hz, 1H) 7.63-7.67 (m, 1H) 7.73-7.78 (m, 1H) 8.02-8.04 (m, 1H) 9.86 (s, 1H)

b) 7-(2-シアノフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

15 4-[7-(2-ホルミルフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 13mg、ヒドロキシルアミン塩酸塩 10mg をエタノール 1ml、水 0.2ml に溶解し、酢酸カリウム約 10mg を加え、室温にて 0.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥
20 し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、4-[7-[2-(ヒドロキシミノメチル)フェニル]-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを得た。このものを、ジクロロメタン 0.5ml に溶解し、トリエチルアミン約 0.05ml、メタンスルフォニルクロリド 0.05ml を加え、室温にて 0.5 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をトリフルオロ酢酸に
25 溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.14mg を得た。

- 182 -

MS m/e (ESI) 366 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 371. 7-(2-ビニルフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

- カリウム第三ブトキシド 9mg をテトラヒドロフラン 1ml に溶解し、メチルトリ
 5 フェニルフォスフォニウムブロミド 31mg を加え、室温にて 30 分攪拌した。4-
 [7-(2-ホルミルフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1
 H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 20mg のテトラヒ
 ドロフラン 1ml 溶解液を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに
 て希釈し、水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ
 10 液を減圧濃縮し、4-[7-(2-ビニルフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,
 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステ
 ル 40mg 得た。このもの 12mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆
 相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.38mg を得た。

MS m/e (ESI) 367 (MH^+-CF_3COOH)

- 15 実施例 372. 7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

a) 7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

- テオフィリン 510mg、2-クロロフェニルボロン酸 1g、酢酸銅(II) 220mg を N,
 N-ジメチルホルムアミド 10ml にけん濁し、ピリジン 1ml を加え、室温にて終夜
 20 攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、30%アンモニア水にて洗浄した。有
 機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、残渣をエー
 テルでトリチュレーションし、標記化合物 147mg を得た。

 1H -NMR ($CDCl_3$)

- δ : 3.72 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 7.43-7.51 (m, 3H) 7.57-7.60 (m, 1H) 7.68
 25 (s, 1H)

b) 8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-

- 183 -

ジオン

- 7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 138mg、
N-クロロスクシイミド 78mg を、N,N-ジメチルホルムアミド 1ml にけん濁し、室
温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機
5 層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物 1
51mg を得た。

c) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒ
ドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオ
10 ン 142mg、ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 500mg を混合し 150° C
で、4 時間攪拌した後、酢酸エチル、にて希釈し、水で洗浄し、有機層を無水硫
酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン- 酢酸エチル 2:3 溶出分画より、標
記化合物 143mg を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.43 (s, 9H) 3.21-3.23 (m, 4H) 3.30 (s, 3H) 3.31-3.35 (m, 4H) 3.58
(s, 3H) 7.42-7.51 (m, 3H) 7.55-7.57 (m, 1H)

d) 7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ
プリン-2,6-ジオン

- 20 4-[7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒド
ロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 102mg をト
リフルオロ酢酸 5ml に溶解し、室温にて 30 分攪拌した。溶媒を留去した後、残
渣を NH-シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチ
ル-メタノール 9:1 溶出分画より、標記化合物 109mg を得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 2.77 (dt, J=1.6, 4.8Hz, 4H) 3.24 (t, J=5.2Hz, 4H) 3.30 (s, 3H) 3.58

- 184 -

(s, 3H) 7.41-7.44 (m, 2H) 7.48-7.51 (m, 1H) 7.55-7.56 (m, 1H)

実施例 373. 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 7-ベンジル-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

- 5 3-メチルキサンチン 2.882g を N,N-ジメチルホルムアミド 40ml に懸濁し、炭酸カリウム 3g、ベンジルブロミド 2.5ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N-塩酸にて洗浄した。析出した結晶をろ過し、酢酸エチルで洗浄し、標記化合物 3.18g を得た。

¹H-NMR (d⁶-DMSO)

- 10 δ: 3.32 (s, 3H) 5.42 (s, 2H) 7.27-7.35 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 11.13 (s, 1H)

b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 7-ベンジル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステル

- 15 7-ベンジル-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 3.18g を N,N-ジメチルホルムアミド 40ml に懸濁し、炭酸カリウム 2.6g、クロロメチルピバレート 2.15 ml を加え、40° C にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N-塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 1:3 溶出分画より、標記化合物 4.26g を得た。

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.19 (s, 9H) 3.58 (s, 3H) 5.48 (s, 2H) 6.04 (s, 2H) 7.32-7.39 (m, 5H)
7.58 (s, 1H)

c) 2,2-ジメチルプロピオン酸 3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステル

- 25 2,2-ジメチルプロピオン酸 7-ベンジル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステル 4.26g を酢酸 100ml に溶解し、10%パラジ

- 185 -

ウム炭素 1.5g を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮し、標記化合物 2.98g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.19 (s, 9H) 3.66 (s, 3H) 6.12 (s, 2H) 7.86 (s, 1H)

5 d) 2,2-ジメチルプロピオン酸 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステル

2,2-ジメチルプロピオン酸 3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステルを用いて、実施例 372a) と同様に処理し、標記化合物を得た。

10 e) 8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

2,2-ジメチルプロピオン酸 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステル 144mg をメタノール 2ml、テトラヒドロフラン 1ml に溶解し、水素化ナトリウム 20mg を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N-塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルにてトリチュレーションし、7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 72mg を得た。このものを N,N-ジメチルホルムアミド 1ml に溶解し、N-クロロスクシンイミド 35mg を加えた。室温にて終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N-塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物 58mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 3.59 (s, 3H) 7.42 (dd, J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.47 (dt, J=1.6, 9.2Hz, 1H)

25 7.54 (dt, J=1.6, 7.2Hz, 1H) 7.61 (dt, J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.93 (br, 1H)

f) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-

- 186 -

1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 5
8mg、1-(第三ブトキシカルボニル)ピペラジン 150mg を混合し、150° C にて 4 時
間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫
5 酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物 44mg
を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

- δ : 1.41 (s, 9H) 3.17-3.24 (m, 4H) 3.25-3.41 (m, 4H) 3.53 (s, 3H) 7.41-7.
10 51 (m, 3H) 7.55 (dd, J=2.0, 7.6Hz, 1H) 7.66 (br, 1H)

g) 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプ
リン-2,6-ジオントリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1
H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 8mg をトリフル
15 オロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精
製し、標記化合物 3.86mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 361 (MH⁺-CF₃COOH)¹H-NMR (CDCl₃)

- δ : 2.76 -2.79 (m, 4H) 3.23-3.26 (m, 4H) 3.53 (s, 3H) 7.40-7.43 (m, 2H)
20 7.48-7.53 (m, 2H)

実施例 374. [7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジ
ン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸メチルエステル トリフ
ルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1
25 H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 18mg を N,N-ジ
メチルホルムアミド 1ml に溶解し、プロモ酢酸メチル 0.1ml、炭酸カリウム 10mg

- 187 -

を加え、室温にて3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 8.79mg を得た。

5 MS m/e (ESI) 433 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 375. [7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

実施例 376. 2-[7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 18mg を N,N-ジメチルホルムアミド 1ml に溶解し、プロモアセトニトリル 0.1ml、炭酸カリウム 10
15 mg を加え、室温にて3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をアセトニトリル 1ml に溶解し、トリメチルシリルイオジド 0.05ml を加えた。室温にて1時間攪拌し、メタノールを加えた。反応液を濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、[7-(2-クロロフェニル)-3-メ
20 チル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-アセトニトリルトリフルオロ酢酸塩 7.43mg [MS m/e (ESI) 400 (MH^+-CF_3COOH)], [7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-アセトアミドトリフルオロ酢酸塩 3.71mg [MS m/e (ESI) 418 (MH^+-CF_3COOH)] を得た。

25 実施例 377. 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

- 188 -

2-フェネチルブロミドを用いて、実施例 374 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 465 ($MH^+ - CF_3COOH$)

- 5 実施例 378. 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

フェナシルブロミドを用いて、実施例 374 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 479 ($MH^+ - CF_3COOH$)

- 10 実施例 379. 7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

2-メトキシフェニルボロン酸を用いて、実施例 373 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 476 ($MH^+ - CF_3COOH$)

- 15 実施例 380. [7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

実施例 381. 2-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトアミド トリフルオ

- 20 ロ酢酸塩

4-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 375、376 と同様に処理し、[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトニ

- 25 トリルトリフルオロ酢酸塩 [MS *m/e* (ESI) 396 ($MH^+ - CF_3COOH$)], 2-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒ

- 189 -

ドロプリン-1-イル]アセトアミドトリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 414 ($MH^+ - CF_3COOH$)]を得た。

実施例 382. 7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ

5 酢酸塩

4-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルと 2-プロモアセトフェノンを用いて、実施例 374 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 475 ($MH^+ - CF_3COOH$)

10 実施例 383. 7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルと (2-プロモエチル)ベンゼンを用いて、実施例 374 と同様に処理し、標記化合物を得た。

15 MS m/e (ESI) 461 ($MH^+ - CF_3COOH$)

実施例 384. 7-(2-ビニルフェニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

a) 4-[7-ベンジル-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸

20 第三ブチルエステル

2,2-ジメチルプロピオン酸 7-ベンジル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステルを用いて、実施例 373 e), f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

b) 4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,

25 3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 第三ブチルエステル

- 190 -

4-[7-ベンジル-1-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 第三ブチルエステル 2.227g を酢酸 100ml に溶解し、10%パラジウム炭素 1g を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し、標記化

5 合物 1.89g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.09 (s, 9H) 1.41 (s, 9H) 3.36 (s, 3H) 3.37-3.42 (m, 4H) 3.45-3.50 (m, 4H) 5.82 (s, 2H)

c) 4-[1-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(2-ビニルフェニル)-3-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

10

4-[1-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 第三ブチルエステルを用いて実施例 370、実施例 371 と同様に処理し、標記化合物を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.15 (s, 9H) 1.58 (s, 9H) 3.18 (br, 4H) 3.30 (br, 4H) 3.58 (s, 3H) 5.32 (d, J=11.2Hz, 1H) 5.75 (d, J=17.2Hz, 1H) 6.39 (dd, J=10.8, 17.2Hz, 1H) 7.34 (dd, J=1.2, 7.6Hz, 1H) 7.40 (dt, J=1.6, 7.2Hz, 1H) 7.46 (dt, J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.69 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H)

d) 7-(2-ビニルフェニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン

20

4-[1-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(2-ビニルフェニル)-3-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 187mg をメタノール 3ml に溶解し、水素化ナトリウム 14mg を加えた。室温にて終夜攪拌し、反応液を 1N-塩酸にて中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。

25

- 191 -

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 3:2 溶出分画より、4-[3-メチル-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 108mg を得た。このものをトリフルオロ酢酸 2ml に溶解し、濃縮した。残渣を N

5 H-シリカゲルにて精製し、酢酸エチル-メタノール 15:1 溶出分画より、標記化合物 84mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 2.73 (t, J=5.2Hz, 4H) 3.19 (t, J=5.2Hz, 4H) 3.54 (s, 3H) 5.32 (dd, J=1.2, 10.8Hz, 1H) 5.74 (d, J=0.8, 17.6Hz, 1H) 6.41 (dd, J=10.8, 17.2Hz, 1H) 7.33 (dd, J=1.2, 6.0Hz, 1H) 7.38 (dt, J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.45 (dt, J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.68 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H)

10

実施例 385. 7-(2-クロロフェニル)-3-エチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオントリフルオロ酢酸塩

a) 2-アミノ-7-ベンジル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

15 グアノシン 100g のジメチルスルフォキシド 500ml 懸濁液に室温でベンジルプロミド 100ml を滴下し、得られた反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。さらに濃塩酸 250ml を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応混合物をメタノール 3L 中に注ぎ一晩攪拌した。析出した結晶を濾取し、メタノールで洗った後 60℃で 24 時間通風乾燥して標記化合物 82.5g を得た。

20 ¹H-NMR (d₆-DMSO)

δ : 5.23 (s, 2H) 7.32-7.42 (m, 5H) 8.92 (s, 1H)

b) 7-ベンジル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

2-アミノ-7-ベンジル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩 12.88g の酢酸 320ml と水 32ml の白色懸濁液を 110℃にて 10 分間、50℃で 10 分間攪拌した後、この

25 反応混合液に亜硝酸ナトリウム 12.88g の水溶液 32ml を 50℃にてゆっくりと滴下した。得られた反応混合物を 50℃にて 15 時間攪拌し、得られた淡茶色懸濁液

- 192 -

を濾取して標記化合物 4.27g を得た。

¹H-NMR (d6-DMSO)

δ: 5.39 (s, 2H) 7.27-7.35 (m, 5H) 8.11 (s, 1H) 10.86 (s, 1H) 11.57 (s, 1H)

- 5 c) 2,2-ジメチルプロピオニック アシッド [7-ベンジル-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチル エステル

7-ベンジルキサンチン 9.54g を N,N-ジメチルホルムアミド 250ml に溶解し、炭酸カリウム 17g、クロロメチルピヴァレート 14.2ml を加え、50° C で終夜攪拌
10 した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 3:2 溶出分画より、標記化合物 12.8g を得た。

- 15 d) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル

2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチル エステルを用いて実施例 3 8 4 b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

- 20 e) 2,2-ジメチルプロピオニックアシッド [7-(2-クロロフェニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル

2,2-ジメチルプロピオニックアシッド [3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステルを用いて、実施例 3 7 3 d) と同様に処理し、標記化合物を得た。

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.16 (s, 9H) 1.22 (s, 9H) 5.99 (s, 2H) 6.19 (s, 2H) 7.42-7.52 (m, 3

- 193 -

H) 7.58-7.61 (m, 1H) 7.73 (s, 1H)

f) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1,3-ビス-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 5 2,2-ジメチルプロピオニックアシッド [7-(2-クロロフェニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステルを用いて実施例 3 7 3 e)、f)と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

- 10 δ: 1.16 (s, 9H) 1.23 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.20-3.35 (m, 4H) 3.32-3.37 (m, 4H) 5.92 (s, 2H) 6.09 (s, 2H) 7.41-7.49 (m, 2H) 7.52-7.57 (m, 2H)

g) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 15 4-[7-(2-クロロフェニル)-1,3-ビス-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 2.227g をテトラヒドロフラン 10ml、メタノール 20ml に溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン 0.518ml を加え、室温にて終夜攪拌した。1N-塩酸を加え、析出した固体をろ過、乾燥し、標記化合物 1.025g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.16 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.22-3.24 (m, 4H) 3.33-3.35 (m, 4H) 5.90 (s, 2H) 7.43-7.47 (m, 2H) 7.51-7.57 (m, 2H) 8.71 (brs, 1H)

h) 7-(2-クロロフェニル)-3-エチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオントリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-クロロフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-

- 194 -

ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 8mg を N,N-ジメチルホルムアミド 0.3ml に溶解し、ヨードエタン 0.05ml、炭酸カリウム 20mg を加え、50° C にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、水素化ナトリウム 5mg を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を 1N-塩酸で中和し、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.49mg を得た。

MS m/e (ESI) 375 (MH^+-CF_3COOH)

10 実施例 386. 7-(2-クロロフェニル)-3-(2-オキソ-2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

フェナシルブロミドを用いて実施例 385h) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 465 (MH^+-CF_3COOH)

15 実施例 387. 7-(2-クロロフェニル)-3-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

実施例 388. 2-[7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-4-ヒドロキシブチリックアシッド トリフルオロ酢酸塩

20 α -プロモ- γ -ブチロラク톤を用いて実施例 385h) と同様に処理し、7-(2-クロロフェニル)-3-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオントリフルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 431 (MH^+-CF_3COOH)], 2-[7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-4-ヒドロキシブチリックアシッドトリフル
25 ルオロ酢酸塩 [MS m/e (ESI) 449 (MH^+-CF_3COOH)] を得た。

実施例 389. 2-[7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イ

- 195 -

ル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

2-ブロモアセトアミドを用いて実施例 385h)と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$)

5 δ : 2.97-3.04 (m, 4H) 3.22-3.34 (m, 4H) 4.43 (s, 2H) 7.18 (brs, 1H) 7.49-7.59 (m, 2H) 7.62 (s, 1H) 7.66-7.71 (m, 2H) 10.90 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 404 ($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

実施例 390. [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

10 a) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-カルボキシメチル-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メトキシカルボニルメチル-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 87mg をメタノール 2ml に溶解し、5N-水酸化ナトリウム水溶液 0.2ml を加え、室温にて 2 時間攪拌した。1N-塩酸で中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去し、標記化合物を得た。

b) [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

20 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-カルボキシメチル-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 26mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 10.73mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$)

25 δ : 3.15-3.18 (m, 4H) 3.26 (s, 3H) 3.46-3.49 (m, 4H) 4.80 (s, 2H) 7.50-7.59 (m, 2H) 7.63-7.68 (m, 2H)

- 196 -

MS m/e (ESI) 419 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 391. 2-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]アセトアミド トリフルORO酢酸塩

- 5 a) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-アセトアミド-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル
 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-カルボキシメチル-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 53mg をテトラヒドロフラン 1ml に溶解し、トリエチルアミン 0.03ml、クロロ炭酸エチル 0.015ml を加えた。室温にて 15 分攪拌し、30%アンモニウム水溶液 0.1ml を加えた。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去し標記化合物 53mg を得た。

- 10 b) 2-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]アセトアミド トリフルORO酢酸塩
 15 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-アセトアミド-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 53mg をトリフルORO酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 23.31mg を得た。

 1H -NMR (d_6 -DMSO)

- 20 δ : 3.15-3.18 (m, 4H) 3.26 (s, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 4.76 (s, 2H) 7.50-7.59 (m, 2H) 7.62-7.68 (m, 2H)

MS m/e (ESI) 418 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 392. [7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸 トリフルORO酢酸塩

- 25 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステ

- 197 -

ルを用いて、実施例 390a), b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 405 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 393. [7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-1-フェネチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

- 5 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-1-フェネチル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 390a), b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 509 (MH^+-CF_3COOH)

- 10 実施例 394. 2-[7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-1-フェネチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-クロロフェニル)-3-カルボキシメチル-2,6-ジオキソ-1-フェネチル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエ

- 15 ステルを用いて、実施例 391a), b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 508 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 395. [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)]-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒド

- 20 ロプリン-3-イル]メチルエステル

7-ベンジルキサンチン 8.66g を N,N-ジメチルホルムアミド 300ml に溶解し、水素化ナトリウム 1.57g、クロロメチルピヴァレート 7.7ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムク

- 25 ロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 1:1 溶出分画より、標記化合物 2.66g を得た。

- 198 -

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.18 (s, 9H) 5.45 (s, 2H) 6.06 (s, 2H) 7.34-7.39 (m, 5H) 7.58 (s, 1H)
8.18 (s, 1H)

b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-

5 テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロ
プリン-3-イル]メチルエステル 2.66g を N,N-ジメチルホルムアミド 30ml に溶解
し、炭酸カリウム 1.6g、ヨードメタン 1ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応
液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシ

- 10 ウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をトルエンでトリチュレーションし、
標記化合物 2.16g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.18 (s, 9H) 3.41 (s, 3H) 5.49 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.26-7.39 (m, 5H)
7.57 (s, 1H)

- 15 c) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロ
プリン-3-イル]メチルエステル

2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テ
トラヒドロプリン-3-イル]メチルエステルを用いて、実施例 385d) と同様に処
理し、標記化合物 2.16g を得た。

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.19 (s, 9H) 3.48 (s, 3H) 6.17 (s, 2H) 7.83 (s, 1H)

d) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキ
ソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

- 2,2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプ
リン-3-イル]メチルエステルを用いて、実施例 385e) と同様に処理し、標記化
25 合物を得た。

- 199 -

e) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステルを用いて、実施例 385 f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

f) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 373 e) と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (d⁶-DMSO)

δ : 1.35 (s, 9H) 3.04 (s, 3H) 3.06-3.12 (m, 4H) 3.17-3.22 (m, 4H) 7.48 (d
15 t, J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.53 (dt, J=2.0, 7.6Hz, 1H) 7.63 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.65 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H)

g) 7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオントリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例
20 391 b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (d⁶-DMSO)

δ : 2.95-3.03 (m, 4H) 3.14 (s, 3H) 3.23-3.34 (m, 4H) 7.49-7.62 (m, 2H) 7.
66-7.71 (m, 2H) 10.90 (s, 1H)

25 MS m/e (ESI) 361 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 396. 7-(2-ブチニル)-3-エチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,

- 200 -

7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

- 2,2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル 1.871g を N,N-ジメチルホルムアミド 30ml に溶解し、炭酸カリウム 1.5g、2-ブチニルブロミド 0.7ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 3:2 溶出分画より、標記化合物
- 10 2.12g を得た。

b) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステルを用いて、実施例 3 9 5 f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.91 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.39 (s, 3H) 5.10 (s, 2H) 7.93 (s, 1H) 10.62 (s, 1H)

c) 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 20 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオンを用いて、実施例 3 9 5 e) と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.37 (s, 3H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.58-3.60 (m, 4H) 4.87 (s, 2H) 9.68 (s, 1H)

- 25 d) 7-(2-ブチニル)-3-エチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

- 201 -

4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例385h)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 331 ($MH^+ - CF_3COOH$)

5 実施例397. 7-(2-ブチニル)-3-ベンジル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

ベンジルプロミドを用いて実施例396d)と同様に処理し、標記化合物を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$)

10 δ : 1.83 (t, $J=2.4$ Hz, 3H) 3.03-3.06 (m, 4H) 3.38 (s, 3H) 3.38-3.41 (m, 4H) 4.84 (q, $J=2.4$ Hz, 2H) 5.21 (s, 2H) 7.26-7.30 (m, 3H) 7.52-7.54 (m, 2H)

MS *m/e* (ESI) 393 ($MH^+ - CF_3COOH$)

15 実施例398. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

プロモ酢酸メチルを用いて実施例396d)と同様に処理し、標記化合物を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$)

δ : 1.84 (t, $J=2.4$ Hz, 3H) 3.00-3.03 (m, 4H) 3.34-3.36 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 4.78 (s, 2H) 4.84 (q, $J=2.4$ Hz, 2H)

20 MS *m/e* (ESI) 375 ($MH^+ - CF_3COOH$)

実施例399. 7-(2-ブチニル)-3-シクロブチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 8mg を N,N-ジメチルホルムアミド 0.4ml に溶解し、炭酸カリウム 10mg、シクロブチルプロミド 0.01ml
25 を加え、50° C にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、有機層を濃

- 202 -

縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物 3.72mg を得た。

MS m/e (ESI) 357 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 400. 7-(2-ブチニル)-3-(2-テトラヒドロフラニル)メチル-1-メチル-

5 8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

2-ブロモメチルテトラヒドロフランを用いて実施例 399 と同様に処理し、標記化合物を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$)

δ : 1.70-1.77 (m, 1H) 1.84 (t, $J=2.4$ Hz, 3H) 1.88-1.93 (m, 1H) 1.97-2.06
10 (m, 2H) 3.01-3.04 (m, 4H) 3.34-3.36 (m, 4H) 3.39 (s, 3H) 3.77 (dd, $J=8.4$,
14.0Hz, 1H) 3.92-3.97 (m, 2H) 4.19 (dd, $J=8.4$, 13.6Hz, 1H) 4.45-4.50 (m,
1H) 4.83 (q, $J=2.4$ Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 387 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 401. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-

15 イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

2-ブロモアセトアミドを用いて実施例 399 と同様に処理し、標記化合物を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$)

δ : 1.68 (t, $J=2.4$ Hz, 3H) 3.15-3.19 (m, 4H) 3.23 (s, 3H) 3.46-3.51 (m, 4
20 H) 4.55 (s, 2H) 4.71 (q, $J=2.4$ Hz, 2H) 6.00 (br, 1H) 6.91 (br, 1H)

MS m/e (ESI) 360 (MH^+-CF_3COOH)

実施例 402. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イ

ル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]フェニル酢酸メチルエステル トリフ

ルオロ酢酸塩

25 2-ブロモフェニル酢酸メチルエステルを用いて実施例 399 と同様に処理し、標記化合物を得た。

- 203 -

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.36-3.38 (m, 4H) 3.37 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 4.82 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.50 (s, 1H) 7.30-7.32 (m, 3H) 7.65-7.67 (m, 2H)

5 MS m/e (ESI) 451 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 403. 7-(2-ブチニル)-3-プロピル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

ヨードプロパンを用いて実施例 399 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 345 (MH⁺-CF₃COOH)

10 実施例 404. 7-(2-ブチニル)-3-(2-オキソ-2-フェネチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

フェナシルブロミドを用いて実施例 399 と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.85 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.96-2.99 (m, 4H) 3.28-3.31 (m, 4H) 3.41 (s, 3H) 4.85 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.48 (s, 2H) 7.50-7.54 (m, 2H) 7.61-7.65 (m, 1H) 8.02-8.05 (m, 2H)

MS m/e (ESI) 421 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 405. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]プロピオン酸エチルエステル トリ

20 フルオロ酢酸塩

2-ブロモプロピオン酸エチルを用いて実施例 399 と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.70 (d, J=7.2Hz, 3H) 1.84 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.00-3.03 (m, 4H) 3.33-3.37 (m, 4H) 3.38 (s, 3H) 4.15-4.25 (m, 2H) 4.85 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.43 (q, J=7.2Hz, 1H)

- 204 -

MS *m/e* (ESI) 403 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 406. 7-(2-ブチニル)-3-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

- 5 α -ブromo- γ -ブチロラクトンを用いて実施例 399 と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.84 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.59-2.68 (m, 1H) 2.69-2.91 (m, 1H) 3.01-3.03 (m, 4H) 3.34-3.37 (m, 5H) 3.38 (s, 3H) 4.39-4.45 (m, 1H) 4.68 (dt, J=2.8, 9.2Hz, 2H) 4.84 (br, 2H)

MS *m/e* (ESI) 387 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 407. 7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

- 15 2-エトキシエチルブロミドを用いて実施例 399 と同様に処理し、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.01-3.06 (m, 4H) 3.33-3.46 (m, 4H) 3.39 (s, 3H) 3.58 (q, J=7.2Hz, 2H) 3.77 (t, J=6.0Hz, 2H) 4.26 (t, J=6.0Hz, 2H) 4.85 (q, J=2.4Hz, 2H)

- 20 MS *m/e* (ESI) 375 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 408. 7-(2-ブチニル)-3-イソプロピル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

2-ヨードプロパンを用いて実施例 399 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 345 (MH⁺-CF₃COOH)

- 25 実施例 409. 7-(2-ブチニル)-3-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

- 205 -

1-ブロモピナコロンを用いて、実施例 399 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 401 ($MH^+ - CF_3COOH$)

5 実施例 410. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3-(2-オキソピロリジン-3-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 塩酸塩

3-プロモ-2-オキソピロリジンを用いて、実施例 399 と同様に合成した。

1H -NMR (d_6 -DMSO)

δ : 1.80 (t, $J=2Hz$, 3H) 2.32-2.48 (m, 2H) 3.17 (s, 3H) 3.20-3.55 (m, 10H)
4.96 (q, $J=2Hz$, 2H) 5.14 (t, $J=10Hz$) 7.94 (brs, 1H) 9.04 (brs, 2H)

10 実施例 411. 7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-1,3-ビス-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 15 2,2-ジメチルプロピオン酸[3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル 1.0g、1-ブロモ-2-ブチン 0.28ml、無水炭酸カリウム 0.73g、N,N-ジメチルホルムアミド 15ml の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルー水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を
- 20 20-30%酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、2,2-ジメチルプロピオン酸[7-(2-ブチニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル 1.06g を得た。

- この全量、N-クロロコハク酸イミド 390mg、N,N-ジメチルホルムアミド 5ml の
- 25 混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルー水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 2

- 206 -

0-30%酢酸エチル／ヘキサンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、2,2-ジメチルプロピオン酸[7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル 1.18g を得た。

- 5 この全量、ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 1.4g の混合物を 150℃の油浴中 30 分加熱攪拌した。反応液を 20-30%酢酸エチル／ヘキサンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物 1.34g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

- δ: 1.18 (s, 18H) 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 3.36 (t, J=5Hz, 4H) 3.58 (t, J=5Hz) 4.86 (q, J=2Hz, 2H) 6.02 (s, 2H), 6.03 (s, 2H)

b) 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 15 4-[7-(2-ブチニル)-1,3-ビス-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 0.63g をテトラヒドロフラン 4ml およびメタノール 2ml の混合溶媒に溶解し、ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデセン 0.18ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:5) 溶出分画より標記化合物 0.29g を得た。

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.19 (s, 9H) 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.58-3.60 (m, 4H) 4.86 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.00 (s, 2H) 9.08 (s, 1H)

c) 7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

- 25 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチ

- 207 -

- ルエステル 50mg および炭酸カリウム 15mg を N,N-ジメチルホルムアミド 1.2ml に溶解し、2-ブロモエチルエチルエーテル 12 μ l を加えた。60°C で 2 時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、
- 5 ヘキサン-酢酸エチル(2:1)溶出分画より 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを得た。次いで得られた 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルをテトラヒドロフラン 1.0ml
- 10 およびメタノール 0.5ml の混合溶媒に溶解し、水素化ナトリウム 5mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を 2N 塩酸にて中和し、酢酸エチルにて抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-[7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]
- 15 ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを得た。得られた 4-[7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルの 1/4 相当量をトリフルオロ酢酸 0.5ml に溶解し、室温にて 30 分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、標記化合物 3.2mg を得た。

MS m/e (ESI) 361 ($MH^+ - CF_3COOH$)

実施例 4 1 2. [7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸メチルエステル
トリフルオロ酢酸塩

25. 実施例 4 1 1-c) で得られた 4-[7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第

- 208 -

- 三ブチルエステルの 1/4 相当量および炭酸カリウム 7mg を N,N-ジメチルホルムアミド 0.8ml に溶解し、ブromo酢酸メチル 10 μ l を加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。
- 有機層を濃縮した後、残渣をトリフルオロ酢酸 0.5ml に溶解し、室温にて 30 分
- 5 攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、標記化合物 3.2 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 433 ($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

- 実施例 4 1 3. 7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフル
- 10 ロ酢酸塩

2-ブromoアセトフェノンを用いて実施例 4 1 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 479 ($\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$)

- 15 実施例 4 1 4. [7-(2-ブチニル)-1-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸メチルエステル トリ
- フルオロ酢酸塩

- a) 4-[7-(2-ブチニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオ
- キソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブ
- 20 チルエステル

- 4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 1.1g および炭酸カリウム 0.43g を N,N-ジメチルホルムアミド 15ml に溶解し、氷冷下クロロメチルピバレート 0.60 ml を加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。
- 25 不溶の白色固体をろ取し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)混液にて洗浄し、標記化合物 0.57g を得た。

- 209 -

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.18 (s, 9H) 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.33-3.36 (m, 4H) 3.57-3.59 (m, 4H) 4.84 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.99 (s, 2H) 7.72 (s, 1H)

b) [7-(2-ブチニル)-1-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-

5 1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 40mg および炭酸カリウム 17mg を N,N-ジメチルホルムアミド 1.5ml に溶解し、2-ブロモエチルエチルエーテル 14μl を加えた。60℃で5時間攪拌し

10 た後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)溶出分画より 4-[7-(2-ブチニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを得た。

15 次いで得られた 4-[7-(2-ブチニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルをテトラヒドロフラン 1.0ml およびメタノール 0.5ml の混合溶媒に溶解し、水素化ナトリウム 5mg を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を 2N 塩酸にて中和し、酢酸エチルにて抽出した後、

20 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣を N,N-ジメチルホルムアミド 1ml に溶解し、炭酸カリウム 10mg およびプロモ酢酸メチル 10μl を加えた。室温で2時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を濃縮した後、残渣をトリフルオロ酢酸 0.5ml に溶解し、室温にて 30 分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出

25 溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、標記化合物 6.2mg を得た。

- 210 -

MS *m/e* (ESI) 433 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 4 1 5. [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 5 2-プロモアセトフェノンを用いて実施例 4 1 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 479 (MH⁺-CF₃COOH)

実施例 4 1 6. [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル 塩酸塩

- 10 a) (7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル)酢酸エチルエステル

- 7-ベンジル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 3.0g、無水炭酸カリウム 2.0g、N,N-ジメチルホルムアミド 60ml の混合物を 40℃の油浴中加熱攪拌し、プロモ酢酸エチル 1.5g を加え、同温で 4 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルおよび水
15 で希釈し、酢酸エチル抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 20-40% (20%2-プロパノール/酢酸エチル)/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物 1.3g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

- 20 δ : 1.28 (t, J=7Hz, 3H) 4.23 (q, J=7Hz, 2H) 4.78 (s, 2H) 5.04 (s, 2H) 7.31-7.39 (m, 5H) 7.51 (s, 1H) 8.01 (br. s, 1H)

b) [7-ベンジル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル

- (7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル)酢酸エチル
25 エステル 300mg、無水炭酸カリウム 250mg、2-プロモエチルベンゼン 0.25ml、N,N-ジメチルホルムアミド 5ml の混合物を 50℃の油浴中 2 時間加熱攪拌した。反

- 211 -

応液を酢酸エチルおよび水で希釈し、酢酸エチル抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 10-20% (20%2-プロパノール/酢酸エチル)/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物 366mg を得た。

5 ¹H-NMR (CDCl₃)

δ: 1.29 (t, J=7Hz, 3H) 2.95 (t, J=8Hz, 2H) 4.22 (t, J=8Hz, 2H) 4.24 (q, J=7Hz, 2H) 4.83 (s, 2H) 5.48 (s, 2H) 7.17-7.39 (m, 10H) 7.49 (s, 1H)

c) [7-(2-ブチニル)-8-クロロ-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル

- 10 [7-ベンジル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル 366mg、酢酸 10ml の混合物に触媒量の 10%パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下一晩室温攪拌した。触媒をろ過して除いた後減圧濃縮し残渣 320mg を得た。この濃縮残渣全量、無水炭酸カリウム 260mg、1-ブromo-2-ブチン 0.1ml、N,N-ジメチルホルムアミド 5ml の混合物を室温で 2 時間攪拌した。
- 15 反応液を酢酸エチルおよび水で希釈し、酢酸エチル抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 20-30%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、290mg 油状物質を得た。この油状物質全量、N,N-ジメチルホルムアミド 3ml、N-クロロコハク酸イミド 120mg の混合物を室温で 1 時間攪拌した。
- 20 反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 20-30%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物 273mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

- δ: 1.31 (t, J=7Hz, 3H) 1.82 (t, J=2Hz, 3H) 2.94 (t, J=8Hz, 2H) 4.21 (t, J=8Hz, 2H) 4.25 (q, J=7Hz, 2H) 4.78 (s, 2H) 5.09 (q, J=2Hz, 2H) 7.19-7.24 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 4H)
- 25

- 2 1 2 -

d) 4-[7-(2-ブチニル)-3-エトキシカルボニルメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 5 [7-(2-ブチニル)-8-クロロ-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル 273mg、ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 360mg の混合物を 150℃の油浴中 30 分加熱した。反応液を 20-30%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物 320mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

- 10 δ: 1.30 (t, J=7Hz, 3H) 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 2.93 (t, J=8Hz, 2H) 3.33 (t, J=5Hz, 4H) 3.57 (t, J=5Hz, 4H) 4.19 (t, J=8Hz, 2H) 4.25 (q, J=7Hz, 2H) 4.76 (s, 2H) 4.86 (q, J=2Hz, 2H) 7.19 (t, J=7Hz, 1H) 7.25-7.34 (m, 4H)

- e) 1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル 塩酸塩
 15 4-[7-(2-ブチニル)-3-エトキシカルボニルメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 20 27mg、トリフルオロ酢酸 0.25ml の混合物を 30 分室温で攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を 20-80%メタノール/水(0.1%濃塩酸を含む)を用いて逆相カラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物 17mg を得た。

¹H-NMR (d₆-DMSO)

- δ: 1.22 (t, J=7Hz, 3H) 1.82 (t, J=2Hz, 3H) 2.80 (t, J=8Hz, 2H) 3.22-3.28 (m, 4H) 3.46-3.51 (m, 4H) 4.05 (t, J=8Hz, 2H) 4.17 (q, J=7Hz, 2H) 4.69 (s, 2H) 4.96 (q, J=2Hz, 2H) 7.19-7.24 (m, 3H) 7.30 (t, J=7Hz, 2H)
- 25 実施例 4 1 7. [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸 塩酸塩

- 213 -

f) 4-[7-(2-ブチニル)-3-カルボキシメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 5 4-[7-(2-ブチニル)-3-エトキシカルボニルメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 190mg、エタノール 3ml、1N-水酸化ナトリウム水溶液 0.5ml の混合物を 50℃の油浴中 2 時間加熱攪拌した。反応液に 1N-塩酸水溶液を 0.55ml 加え、酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、酢酸エチル-ヘキサンで結晶化して標記化合物 166mg
- 10 を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ : 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 2.93 (t, J=8Hz, 2H) 3.34 (t, J=5Hz, 4H) 3.58 (t, J=5Hz, 4H) 4.19 (t, J=8Hz, 2H) 4.82 (s, 2H) 4.85 (q, J=2Hz, 2H) 7.19 (t, J=7Hz, 1H) 7.24-7.33 (m, 4H)

- 15 g) 4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸 塩酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-3-カルボキシメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 22mg を用いて、実施例 4 1 6 e) と同様に標記化合物 2.2mg を得た。

- 20 ¹H-NMR (d6-DMSO)

δ : 1.82 (t, J=2Hz, 3H) 2.80 (t, J=8Hz, 2H) 3.23-3.28 (m, 4H) 3.46-3.53 (m, 4H) 4.05 (t, J=8Hz, 2H) 4.59 (s, 2H) 4.96 (q, J=2Hz, 2H) 7.19-7.25 (m, 3H) 7.30 (t, J=7Hz, 2H)

- 実施例 4 1 8. 7-(2-ブチニル)-3-[2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 塩酸塩
- 25 塩

- 2 1 4 -

4-[7-(2-ブチニル)-3-カルボキシメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 20mg、ジエチルリン酸シアニド 8 μ l、トリエチルアミン 10 μ l、ピロリジン 20 μ l、N,N-ジメチルホルムアミド 0.3ml の混合物を室温 3 日間放置した。反応液を酢酸エチルおよび水で希釈し、酢酸エチル抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸 0.5ml を加え、室温で 30 分反応した。反応液を濃縮し、残渣を 20-80%メタノール/水(0.1%濃塩酸を含む)を用いて逆相カラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物 3.2mg を得た。

¹H-NMR (d6-DMSO)

- 10 δ : 1.76-1.84 (m, 5H) 1.95 (quint. J=7Hz, 2H), 2.79 (t, J=8Hz, 2H) 3.22-3.34 (m, 6H) 3.45-3.52 (m, 4H) 3.55 (t, J=7Hz, 2H) 4.03 (t, J=8Hz, 2H) 4.68 (s, 2H) 4.96 (q, J=2Hz, 2H) 7.18-7.26 (m, 3H) 7.31 (t, J=8Hz, 2H)

実施例 4 1 9. 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-メチルアセトアミド 塩

15 酸塩

メチルアミン水溶液を用いて実施例 4 1 8 と同様に合成した。

¹H-NMR (d6-DMSO)

- δ : 1.82 (t, J=2Hz, 3H) 2.61 (d, J=5Hz, 3H) 2.79 (t, J=8Hz, 2H) 3.20-3.28 (m, 4H) 3.44-3.52 (m, 4H) 4.03 (t, J=8Hz, 2H) 4.48 (s, 2H) 4.96 (q, J=2 Hz, 2H) 7.19-7.26 (m, 3H) 7.31 (t, J=7Hz, 2H) 8.09 (brd, J=5Hz, 1H)

実施例 4 2 0. 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-シクロプロピルアセトアミド 塩酸塩

シクロプロピルアミンを用いて実施例 4 1 8 と同様に合成した。

25 ¹H-NMR (d6-DMSO)

δ : 0.39-0.44 (m, 2H) 0.60-0.66 (m, 2H) 1.82 (t, J=2Hz, 3H) 2.60-2.68 (m,

- 2 1 5 -

1H) 2.79 (t, J=8Hz, 2H) 3.20-3.30 (m, 4H) 3.44-3.54 (m, 4H) 4.03 (t, J=8Hz, 2H) 4.44 (s, 2H) 4.96 (q, J=2Hz, 2H) 7.19-7.27 (m, 3H) 7.31 (t, J=8Hz, 2H) 8.27 (d, J=4Hz, 1H)

5 実施例 4 2 1. 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-フェニルアセトアミド 塩酸塩

アニリンを用いて実施例 4 1 8 と同様に合成した。

¹H-NMR (d6-DMSO)

10 δ : 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 2.81 (t, J=8Hz, 2H) 3.20-3.30 (m, 4H) 3.44-3.54 (m, 4H) 4.05 (t, J=8Hz, 2H) 4.74 (s, 2H), 4.98 (q, J=2Hz, 2H) 7.06 (t, J=8Hz, 1H) 7.18-7.35 (m, 7H) 7.56 (d, J=8Hz, 2H) 9.01 (brs, 2H) 10.39 (s, 1H)

15 実施例 4 2 2. 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-(2-プロピニル)アセトアミド 塩酸塩

プロパルギルアミンを用いて実施例 4 1 8 と同様に合成した。

¹H-NMR (d6-DMSO)

20 δ : 1.81 (t, J=3Hz) 2.80 (t, J=8Hz, 2H) 3.18 (t, J=2Hz 1H), 3.22-3.32 (m, 4H) 3.44-3.54 (m, 4H) 3.90 (dd, J=2Hz, 5Hz, 2H) 4.03 (t, J=8Hz, 2H) 4.51 (s, 2H) 4.96 (q, J=2Hz, 2H) 7.16-7.34 (m, 5H) 8.66 (t, J=5Hz, 1H) 8.96 (br. s, 2H)

実施例 4 2 3. [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェノキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル 塩酸塩

25 2-プロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例 4 1 6 と同様に合成した。

¹H-NMR (d6-DMSO)

- 216 -

δ : 1.20 (t, J=7Hz, 3H) 1.81 (s, 3H) 3.22-3.28 (m, 4H) 3.46-3.53 (m, 4H)
4.06-4.19 (m, 4H) 4.25 (t, J=6Hz, 2H) 4.69 (s, 2H) 4.97 (s, 2H) 6.88-6.9
6 (m, 3H) 7.26 (t, J=7Hz, 2H) 8.96 (brs, 2H)

実施例 4 2 4. [1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-7-(2-ビニル

5 フェニル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル トリフル
オロ酢酸塩

a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-
7-(2-ホルミルフェニル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メ
チルエステル

10 2,2-ジメチルプロピオン酸 [3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,
6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル 10.2g、2-ホル
ミルフェニルボロン酸 8.04g、酢酸銅(II) 7.30g を N,N-ジメチルホルムアミド
50ml に懸濁し、ピリジン 4.34ml を加え、室温にて 37 時間攪拌した。反応液を
酢酸エチルで希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、
15 ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて
精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:2)溶出分画より、標記化合物 4.12g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.16 (s, 9H) 1.23 (s, 9H) 5.95 (s, 2H) 6.20 (s, 2H) 7.46-7.48 (m, 1
H) 7.42-7.78 (m, 2H) 7.75 (s, 1H) 8.03-8.06 (m, 1H) 9.92 (s, 1H)

20 b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [8-クロロ-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキ
シメチル)-7-(2-ホルミルフェニル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリ
ン-3-イル]メチルエステル

2,2-ジメチルプロピオン酸 [1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-
(2-ホルミルフェニル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチ
25 ルエステル 2.50g、N-クロロコハク酸イミド 896mg を、N,N-ジメチルホルムアミ
ド 25ml に溶解し、室温にて 8 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、

- 217 -

水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1)溶出分画より、標記化合物 2.0g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)

- 5 δ : 1.15 (s, 9H) 1.24 (s, 9H) 5.91 (s, 2H) 6.14 (s, 2H) 7.49-7.51 (m, 1H) 7.81-7.83 (m, 2H) 8.03-8.06 (m, 1H) 9.92 (s, 1H)

c) 4-[1,3-ビス(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(2-ホルミルフェニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 10 2,2-ジメチルプロピオン酸 [8-クロロ-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(2-ホルミルフェニル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル 2.0g、ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 2.15g を混合し 150° C で、1 時間 10 分攪拌した。反応混合物をクロロホルムにて希釈し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル
- 15 (1:1)溶出分画より、標記化合物 1.94g を得た。

d) 4-[1,3-ビス(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- メチルトリフェニルホスホニウムブロミド 3.52g をテトラヒドロフラン 20ml
- 20 に溶解させ、カリウム第三ブトキシド 948mg を加えて、室温にて 1 時間攪拌した。得られた反応混合物に室温にて 4-[1,3-ビス(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(2-ホルミルフェニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 1.94g のテトラヒドロ
- 25 フラン 20ml 溶液を加え、室温にて 3 時間 50 分攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘ

- 218 -

キサン-酢酸エチル(2:1)溶出分画より、標記化合物 704mg を得た。

e) 4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 5 4-[1,3-ビス(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 704mg をテトラヒドロフラン 7ml、メタノール 14ml に溶解し、水素化ナトリウム 51mg を加え、室温にて 17 分間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:3)溶出分画より、標記化合物 510mg を得た。

f) 4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-エトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 15 4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 80mg を N,N-ジメチルホルムアミド 2ml に溶解し、プロモ酢酸エチル 19 μ l、炭酸カリウム 22mg を加え、室温にて 14 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮して標記化合物 89mg を得た。

g) 4-[3-エトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 25 4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-エトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イ

- 219 -

- ル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 89mg をテトラヒドロフラン 1ml、メタノール 2ml に溶解し、水素化ナトリウム 7mg を加え、室温にて 3.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム
- 5 クロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:2)溶出分画より、標記化合物 60mg を得た。
- h) 4-[3-エトキシカルボニルメチル-1-メチル-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル
- 10 4-[3-エトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 60mg を N,N-ジメチルホルムアミド 2ml に溶解し、ヨウ化メチル 17 μ l、炭酸カリウム 17mg を加え、室温にて 13 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を
- 15 減圧濃縮して標記化合物 48mg を得た。
- i) [1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-7-(2-ビニルフェニル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩
- 4-[3-エトキシカルボニルメチル-1-メチル-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブ
- 20 チルエステル 8mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 2.68mg を得た。
- MS m/e (ESI) 439 (MH⁺-CF₃COOH)
- 実施例 4 2 5. [1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-7-(2-ビニルフェニル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩
- 25 4-[3-エトキシカルボニルメチル-1-メチル-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブ

- 220 -

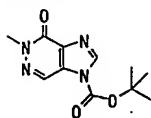
チルエステル 40mg をテトラヒドロフラン 4ml に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム 1ml を加えて、90°Cにて 4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、トルエンにて共沸し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 29.5mg を得た。

5 MS m/e (ESI) 411 (MH^+-CF_3COOH)

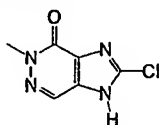
上記一般合成法、製造例、実施例と同様の方法にて合成することができた化合物の構造式を以下に示す。

- 221 -

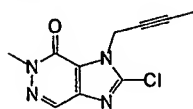
製造例 1. a)



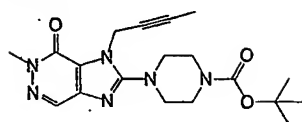
製造例 1. b)



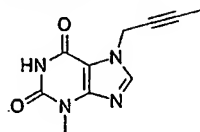
製造例 1. c)



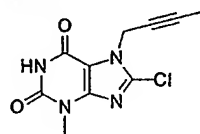
製造例 1. d)



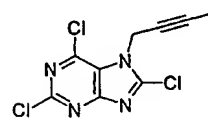
製造例 2. a)



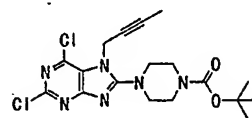
製造例 2. b)



製造例 2. c)

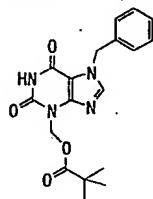


製造例 2. d)

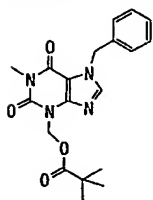


- 222 -

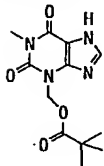
实施例 1. a)



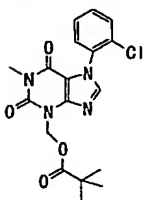
实施例 1. b)



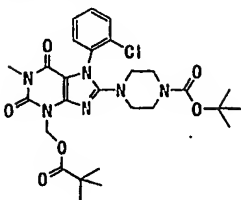
实施例 1. c)



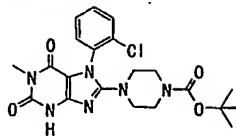
实施例 1. d)



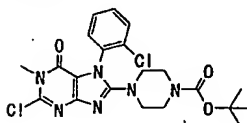
实施例 1. e)



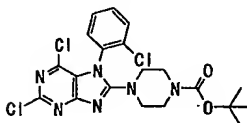
实施例 1. f)



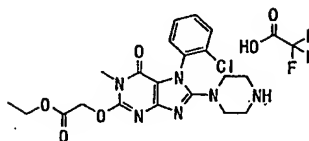
实施例 1. g) - 1



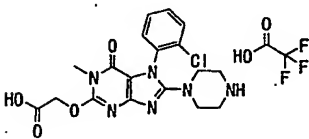
实施例 1. g) - 2



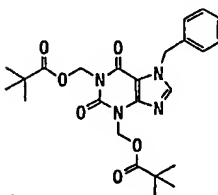
实施例 1. h)



实施例 2.

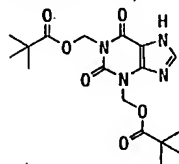


实施例 3. a)

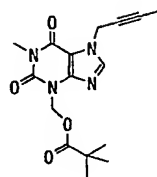


- 2 2 3 -

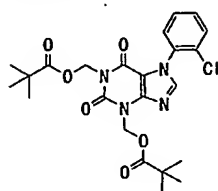
实施例 3. b)



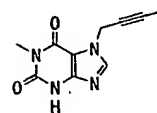
实施例 4. a)



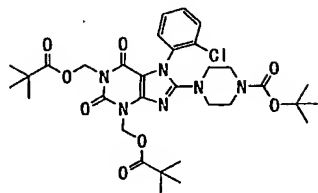
实施例 3. c)



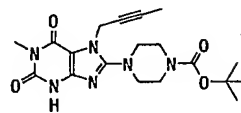
实施例 4. b)



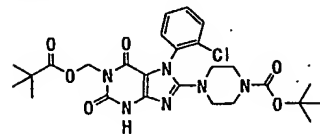
实施例 3. d)



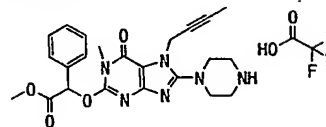
实施例 4. c)



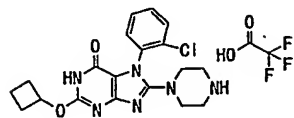
实施例 3. e)



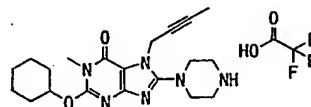
实施例 4. d)



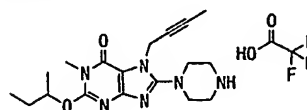
实施例 3. f)



实施例 5.

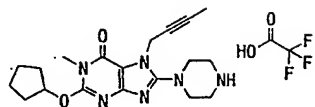


实施例 6.

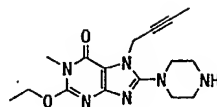


- 224 -

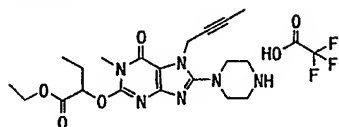
实施例 7.



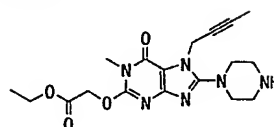
实施例 12.



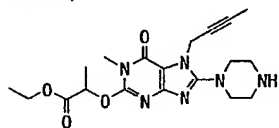
实施例 8.



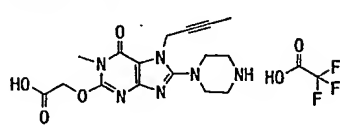
实施例 13.



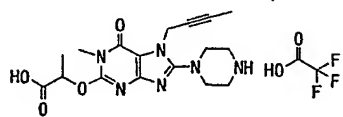
实施例 9.



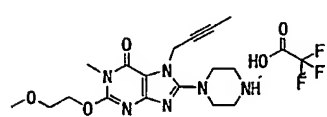
实施例 14.



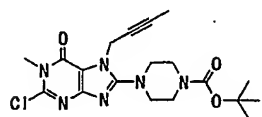
实施例 10.



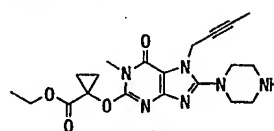
实施例 15.



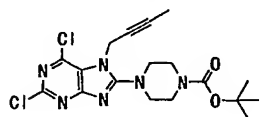
实施例 11. a) - 1



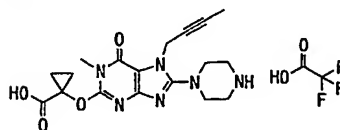
实施例 16.



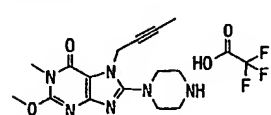
实施例 11. a) - 2



实施例 17.

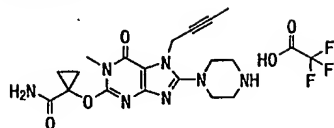


实施例 11. b)

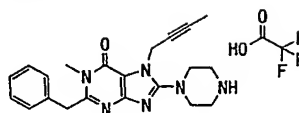


- 225 -

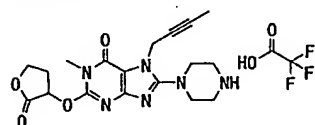
实施例 18.



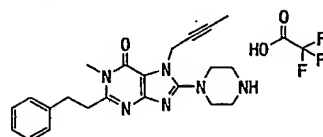
实施例 24.



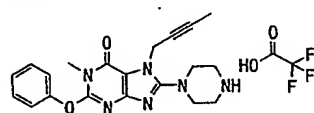
实施例 19.



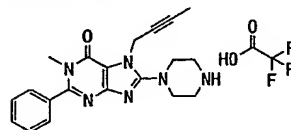
实施例 25.



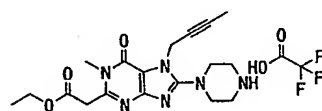
实施例 20.



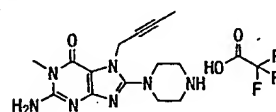
实施例 26.



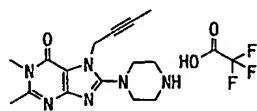
实施例 21.



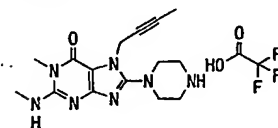
实施例 27.



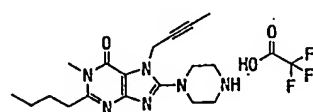
实施例 22.



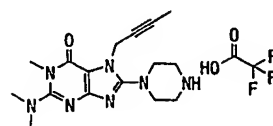
实施例 28.



实施例 23.

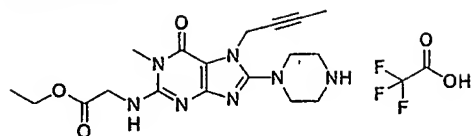


实施例 29.

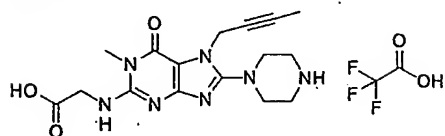


- 226 -

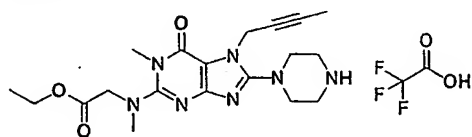
实施例 30.



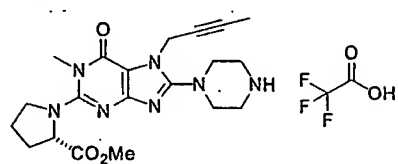
实施例 31.



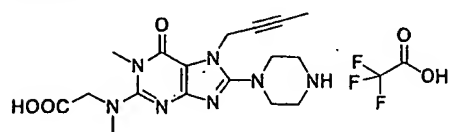
实施例 32.



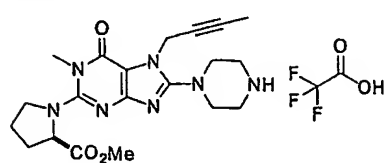
实施例 33.



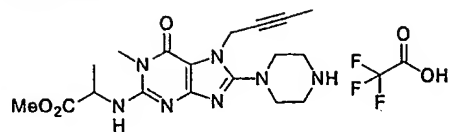
实施例 34.



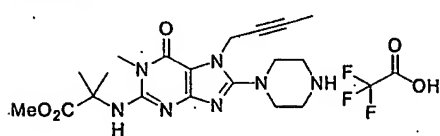
实施例 35.



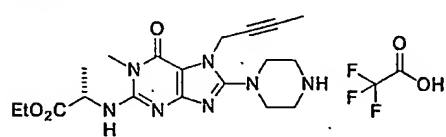
实施例 36.



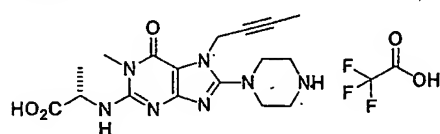
实施例 37.



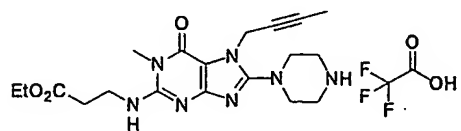
实施例 38.



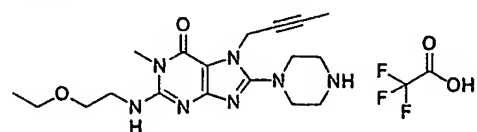
实施例 39.



实施例 40.

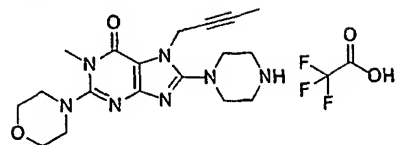


实施例 41.

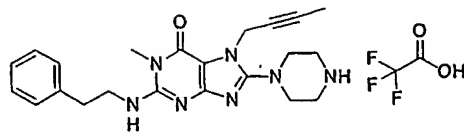


- 227 -

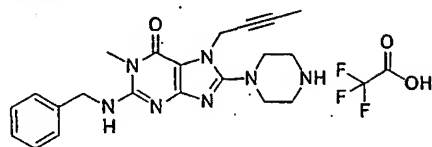
实施例 4 2.



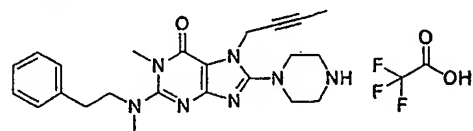
实施例 4 8.



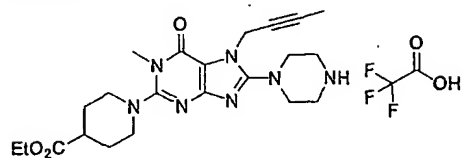
实施例 4 3.



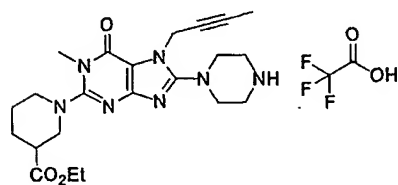
实施例 4 9.



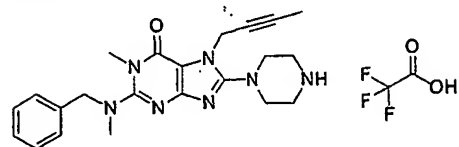
实施例 4 4.



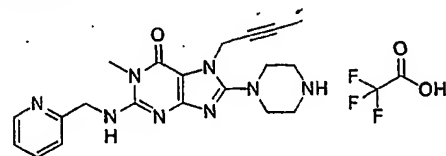
实施例 5 0.



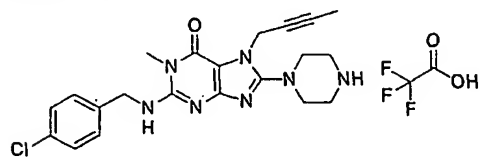
实施例 4 5.



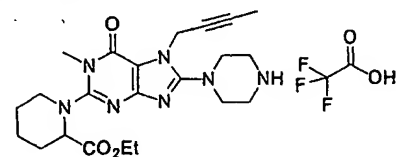
实施例 5 1.



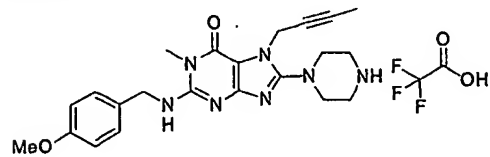
实施例 4 6.



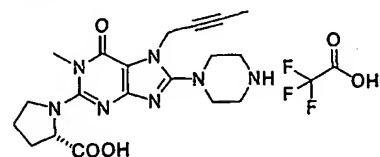
实施例 5 2.



实施例 4 7.

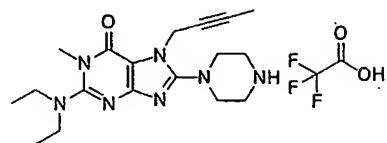


实施例 5 3.

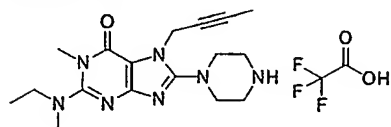


- 228 -

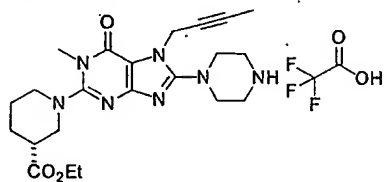
实施例 54.



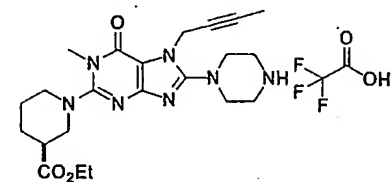
实施例 55.



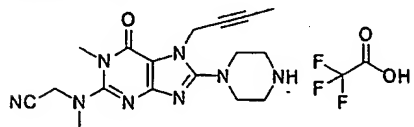
实施例 56.



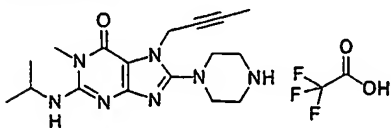
实施例 57.



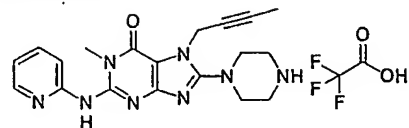
实施例 58.



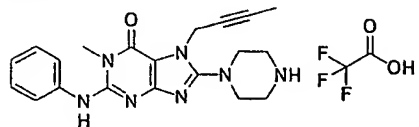
实施例 59.



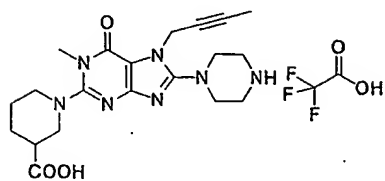
实施例 60.



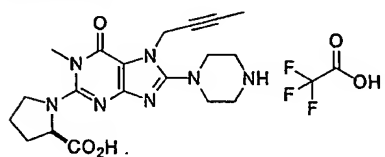
实施例 61.



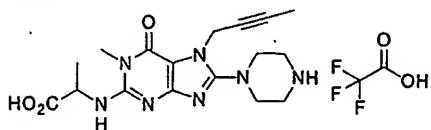
实施例 62.



实施例 63.

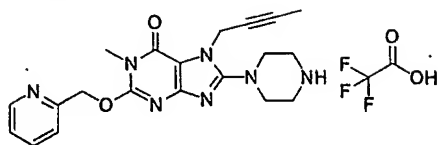


实施例 64.

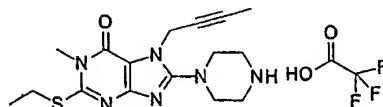


- 229 -

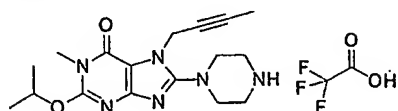
实施例 65.



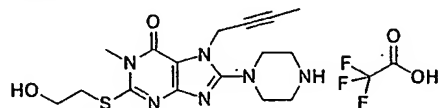
实施例 71.



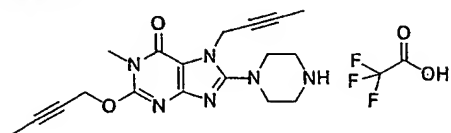
实施例 66.



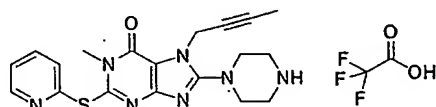
实施例 72.



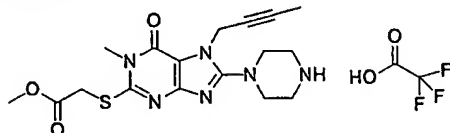
实施例 67.



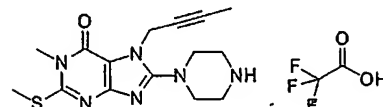
实施例 73.



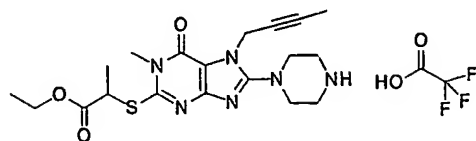
实施例 68.



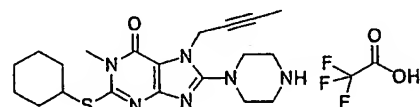
实施例 74.



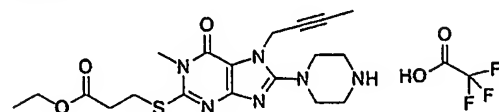
实施例 69.



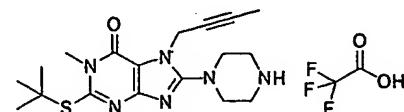
实施例 75.



实施例 70.

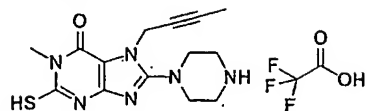


实施例 77.

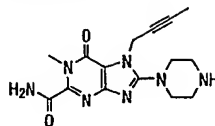


- 230 -

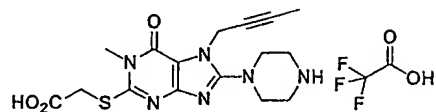
实施例 78.



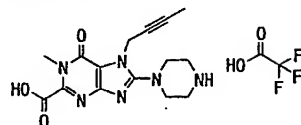
实施例 83. b)



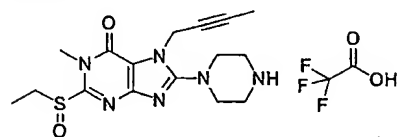
实施例 79.



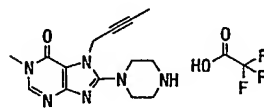
实施例 84.



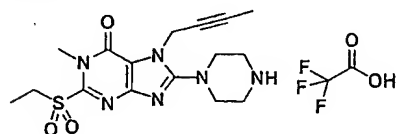
实施例 80.



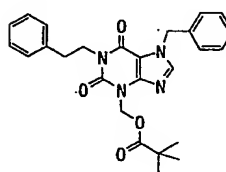
实施例 85.



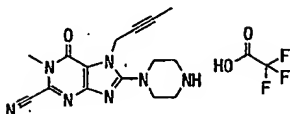
实施例 81.



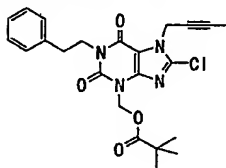
实施例 86. a)



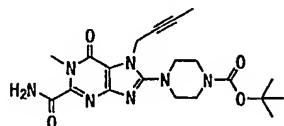
实施例 82.



实施例 86. b)

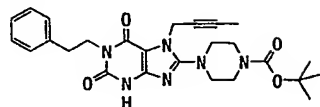


实施例 83. a)

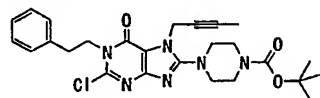


- 231 -

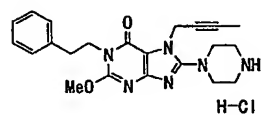
实施例 86. c)



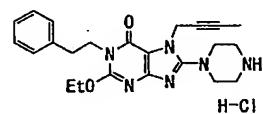
实施例 86. d)



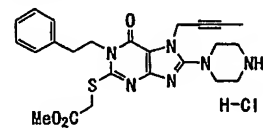
实施例 86. e)



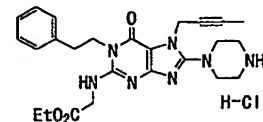
实施例 87.



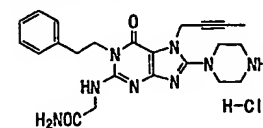
实施例 88.



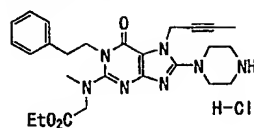
实施例 89.



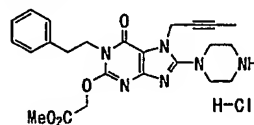
实施例 90.



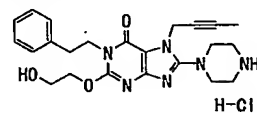
实施例 91.



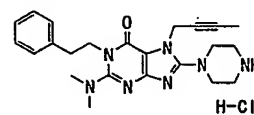
实施例 92.



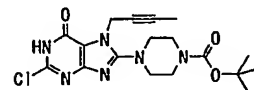
实施例 93.



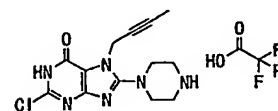
实施例 94.



实施例 95. a)

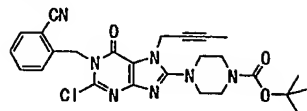


实施例 95. b)

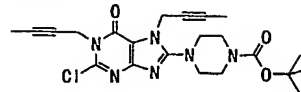


- 232 -

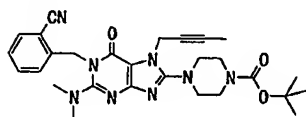
实施例 96. a)



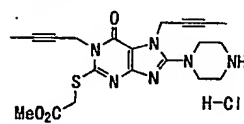
实施例 100. a)



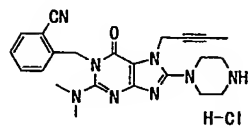
实施例 96. b)



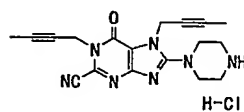
实施例 100. b)



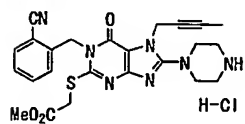
实施例 96. c)



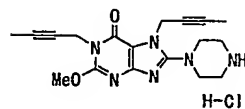
实施例 101.



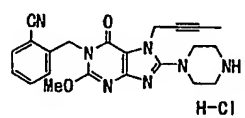
实施例 97.



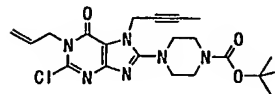
实施例 102.



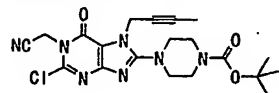
实施例 98.



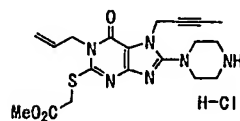
实施例 103. a)



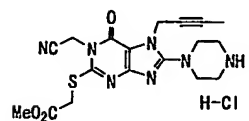
实施例 99. a)



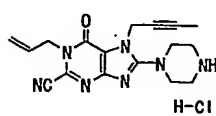
实施例 103. b)



实施例 99. b)

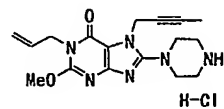


实施例 104.

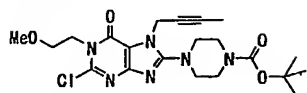


- 233 -

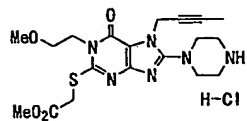
实施例 105.



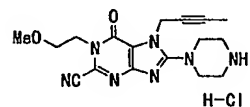
实施例 106. a)



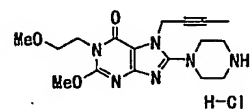
实施例 106. b)



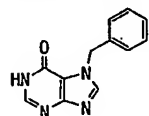
实施例 107.



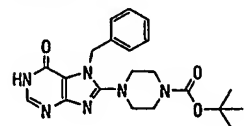
实施例 108.



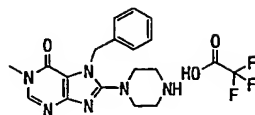
实施例 109. a)



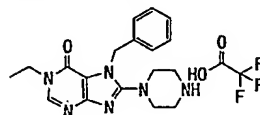
实施例 109. b)



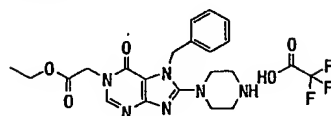
实施例 109. c)



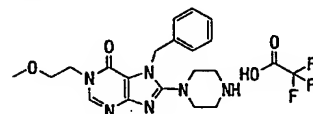
实施例 110.



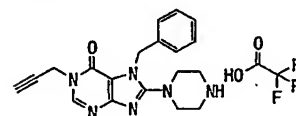
实施例 111.



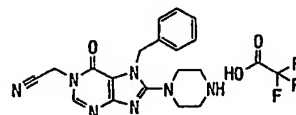
实施例 112.



实施例 113.

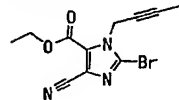


实施例 114.

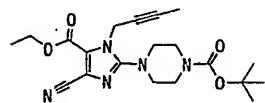


- 234 -

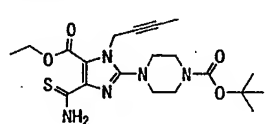
实施例 115. a)



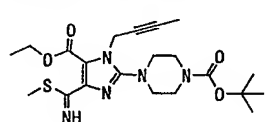
实施例 115. b)



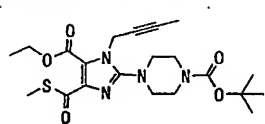
实施例 115. c)



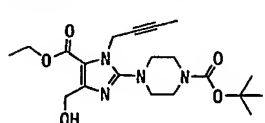
实施例 115. d)



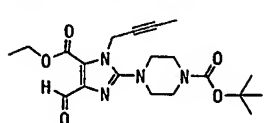
实施例 115. e)



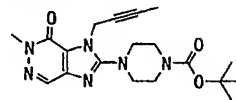
实施例 115. f)



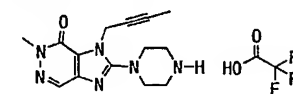
实施例 115. g)



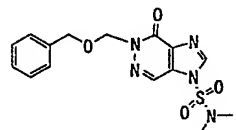
实施例 115. h)



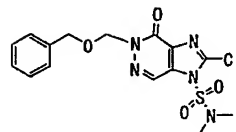
实施例 115. i)



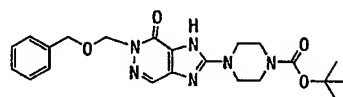
实施例 116. a)



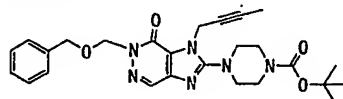
实施例 116. b)



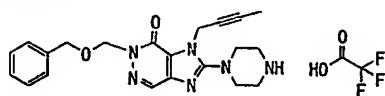
实施例 116. c)



实施例 116. d)

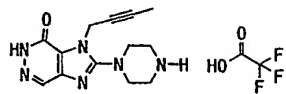


实施例 116. e)

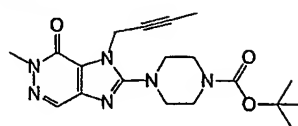


- 235 -

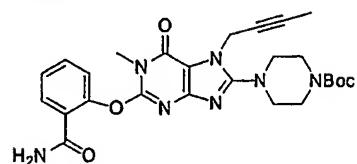
实施例 117.



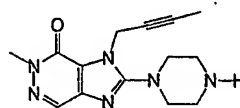
实施例 119. d)



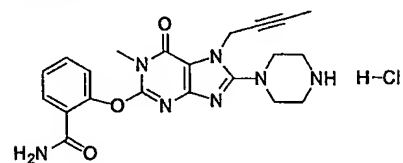
实施例 118. a)



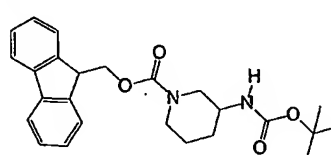
实施例 119. e)



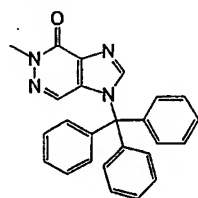
实施例 118. b)



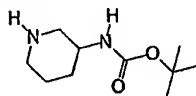
实施例 120. a)



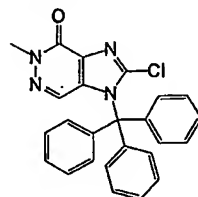
实施例 119. a)



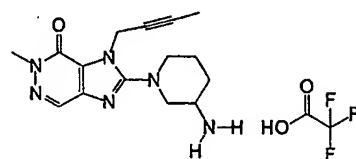
实施例 120. b)



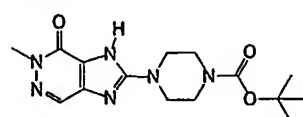
实施例 119. b)



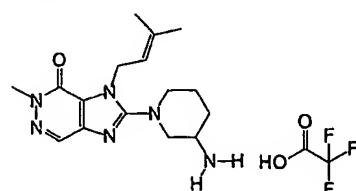
实施例 120. c)



实施例 119. c)

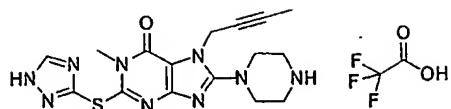


实施例 121

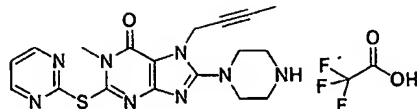


- 237 -

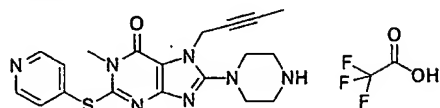
实施例 134.



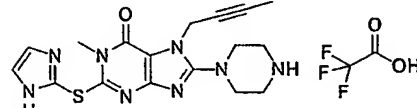
实施例 140.



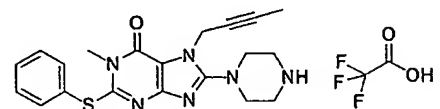
实施例 135.



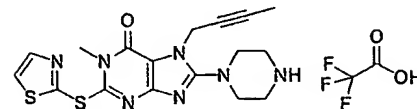
实施例 141.



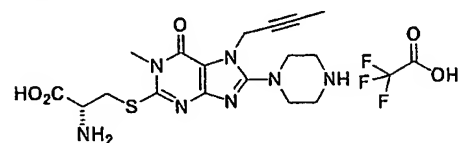
实施例 136.



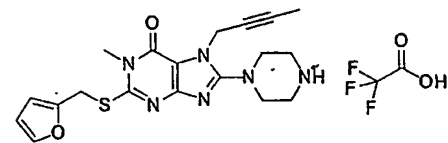
实施例 142.



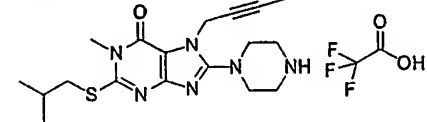
实施例 137.



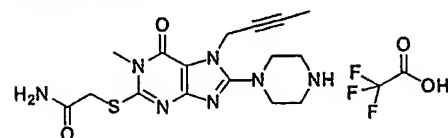
实施例 143.



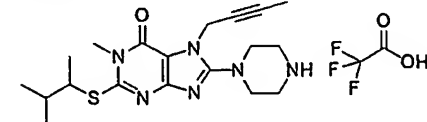
实施例 138.



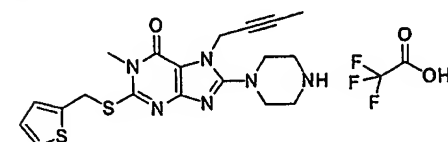
实施例 144.



实施例 139.

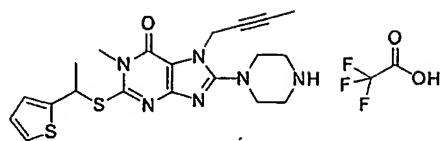


实施例 145.

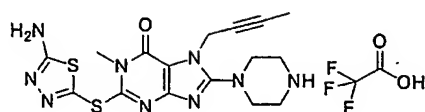


- 238 -

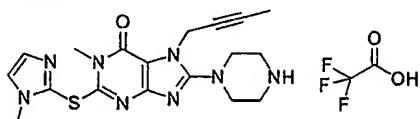
实施例 146.



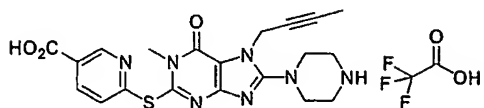
实施例 152.



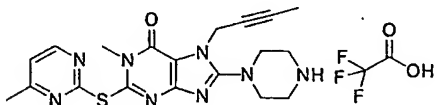
实施例 147.



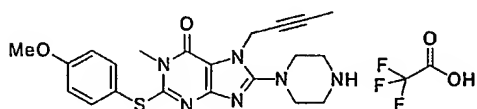
实施例 153.



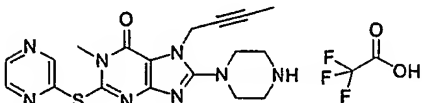
实施例 148.



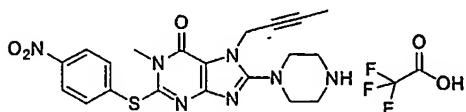
实施例 154.



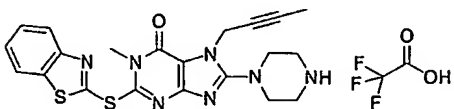
实施例 149.



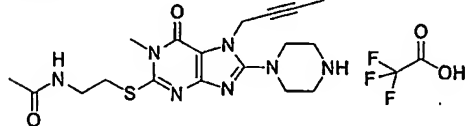
实施例 155.



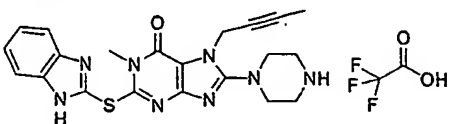
实施例 150.



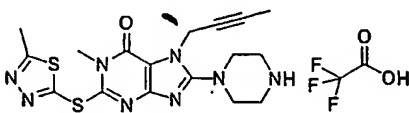
实施例 156.



实施例 151.

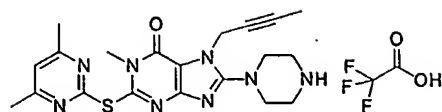


实施例 157.

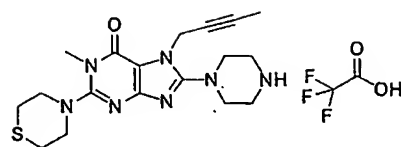


- 239 -

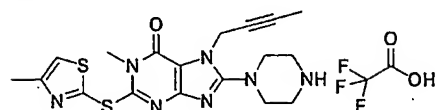
实施例 158.



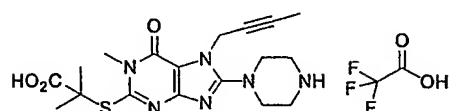
实施例 164.



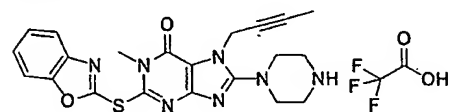
实施例 159.



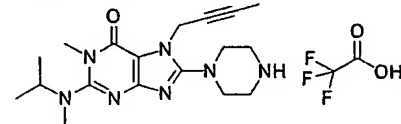
实施例 165.



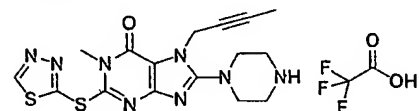
实施例 160.



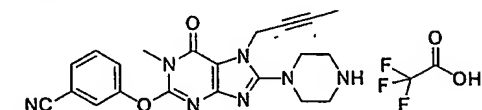
实施例 166.



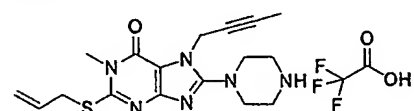
实施例 161.



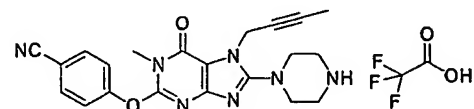
实施例 167.



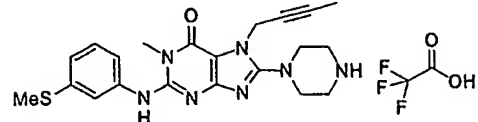
实施例 162.



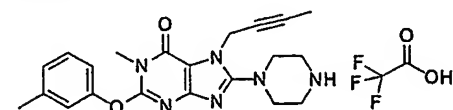
实施例 168.



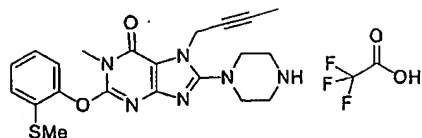
实施例 163.



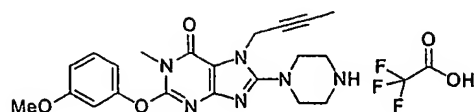
实施例 169.



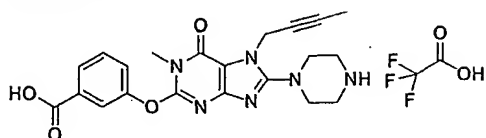
实施例 170.



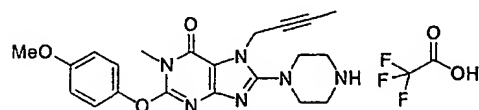
实施例 176.



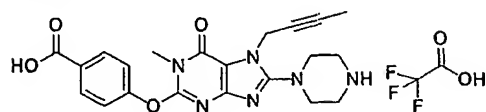
实施例 171.



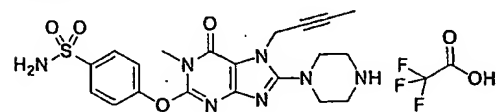
实施例 177.



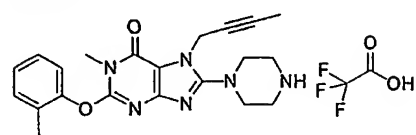
实施例 172.



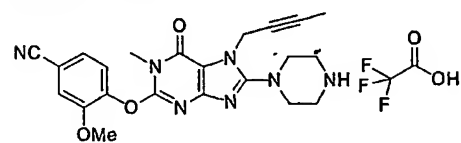
实施例 178.



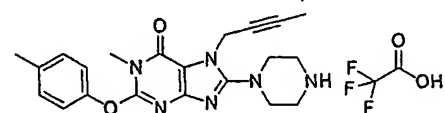
实施例 173.



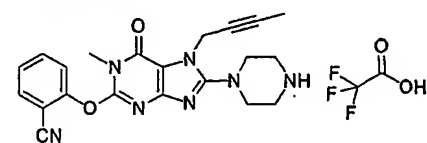
实施例 179.



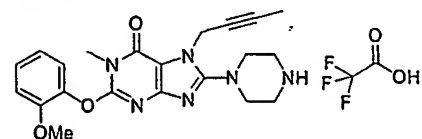
实施例 174.



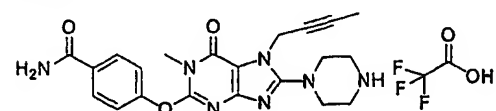
实施例 180.



实施例 175.

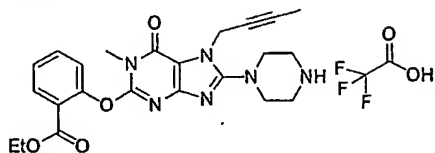


实施例 181.

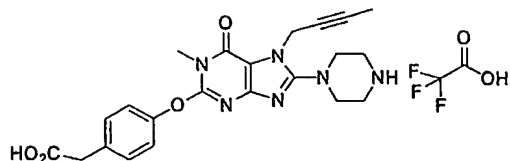


- 241 -

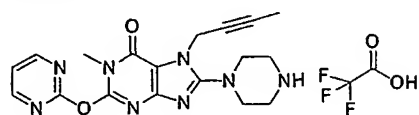
实施例 182.



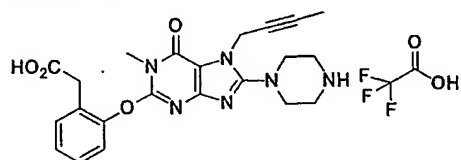
实施例 188.



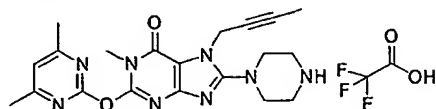
实施例 183.



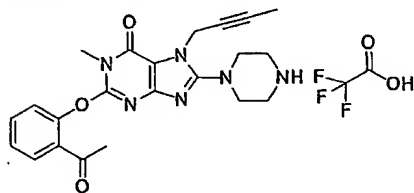
实施例 189.



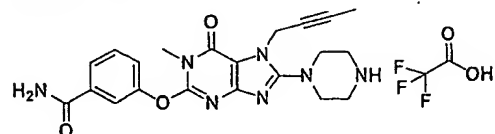
实施例 184.



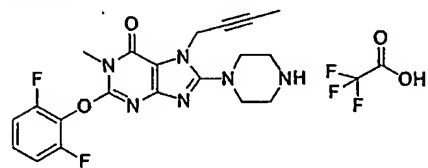
实施例 190.



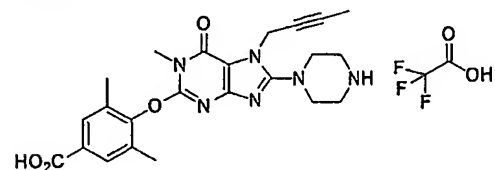
实施例 185.



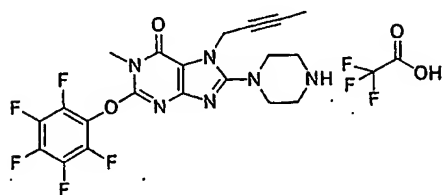
实施例 191.



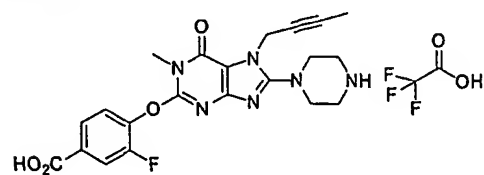
实施例 186.



实施例 192.

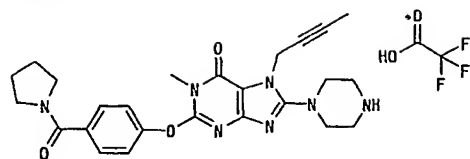


实施例 187.

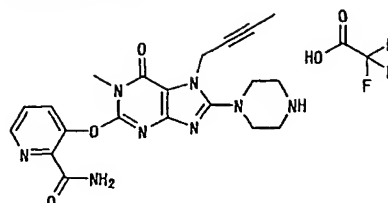


- 242 -

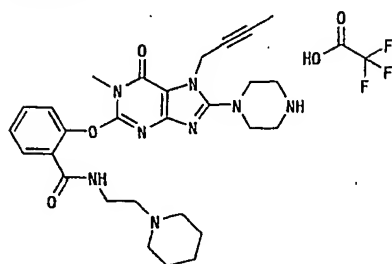
实施例 193.



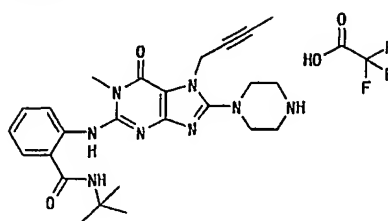
实施例 198.



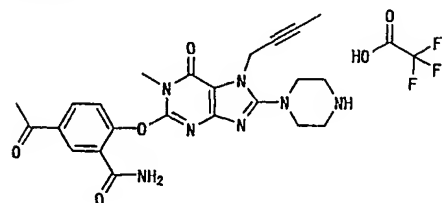
实施例 194.



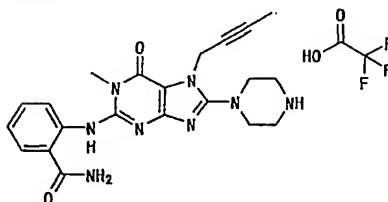
实施例 199.



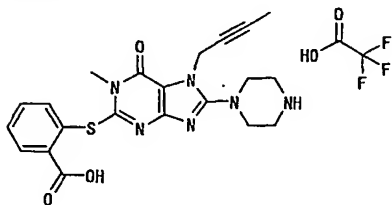
实施例 195.



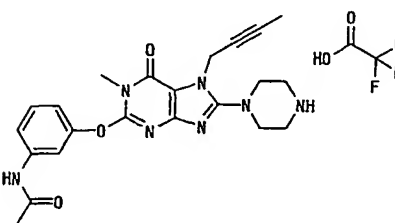
实施例 200、201.



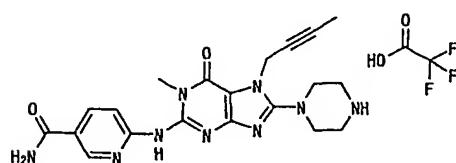
实施例 196.



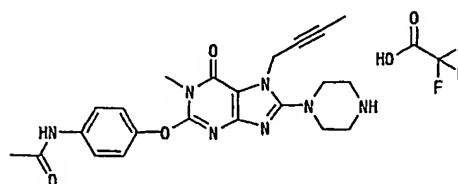
实施例 202.



实施例 197.

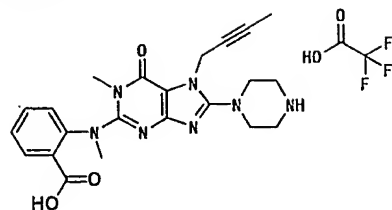


实施例 203.



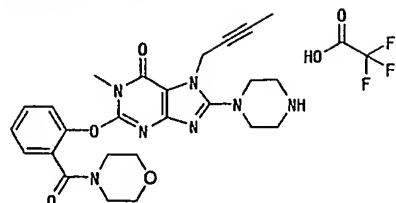
- 243 -

实施例 204.

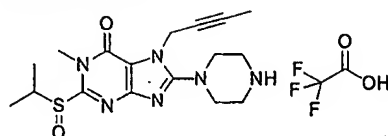


- 2 4 4 -

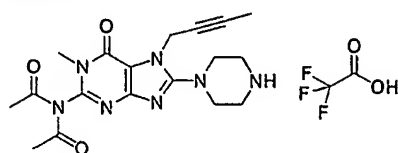
实施例 2 1 3.



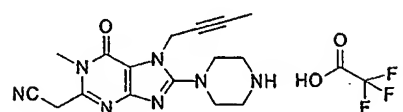
实施例 2 1 8.



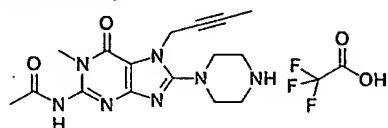
实施例 2 1 9.



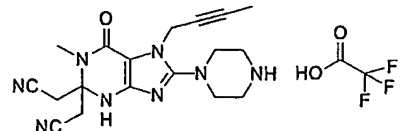
实施例 2 1 4.



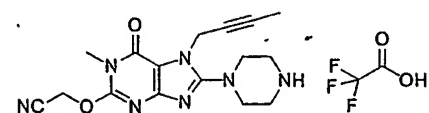
实施例 2 2 0.



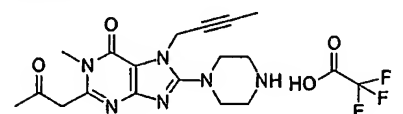
实施例 2 1 5.



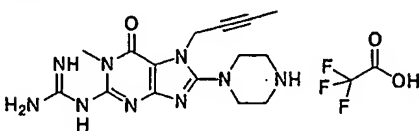
实施例 2 2 1.



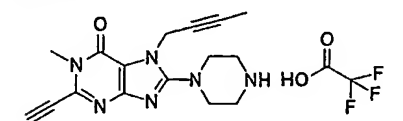
实施例 2 1 6.



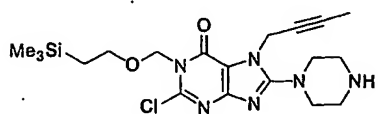
实施例 2 2 2.



实施例 2 1 7.

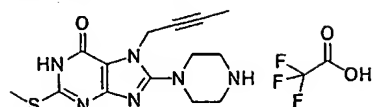


实施例 2 2 3. a)

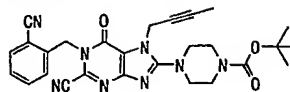


- 245 -

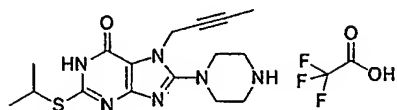
实施例 223. b)



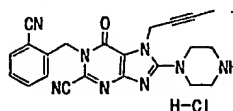
实施例 229. a)



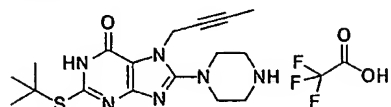
实施例 224.



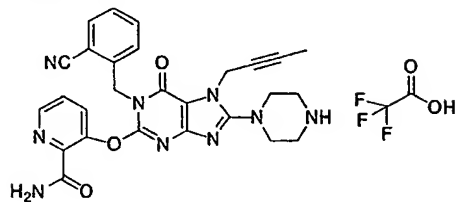
实施例 229. b)



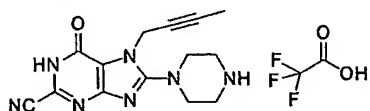
实施例 225.



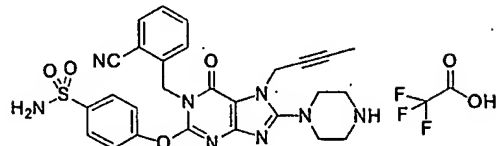
实施例 230.



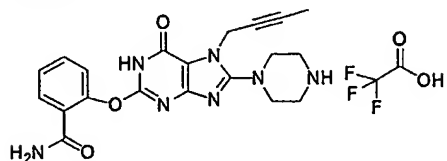
实施例 226.



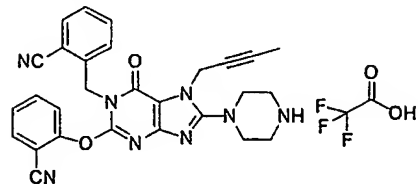
实施例 231.



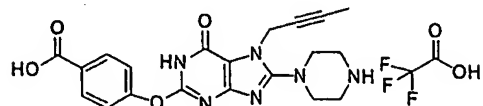
实施例 227.



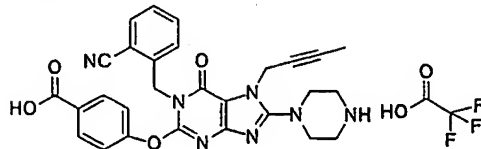
实施例 232.



实施例 228.

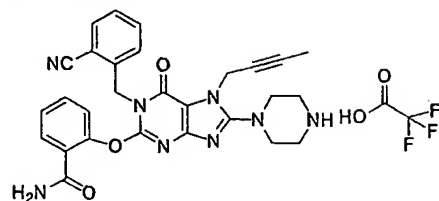


实施例 233.

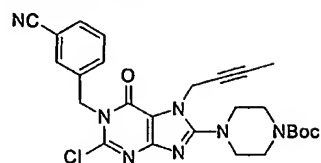


- 246 -

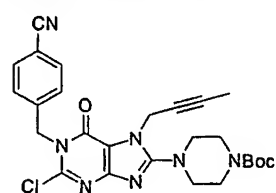
实施例 234.



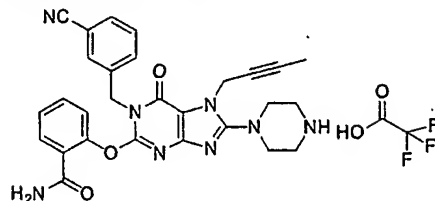
实施例 238. a)



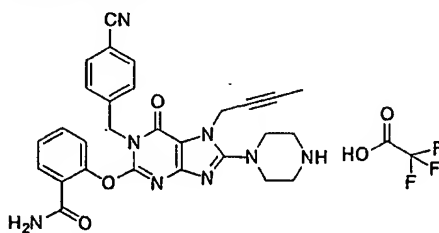
实施例 235. a)



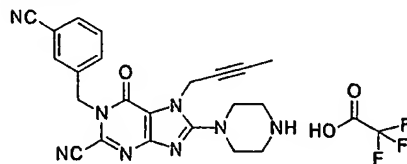
实施例 238. b)



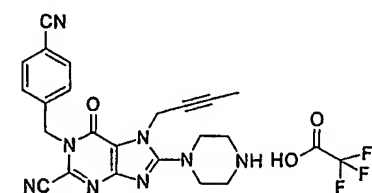
实施例 235. b)



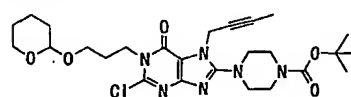
实施例 239.



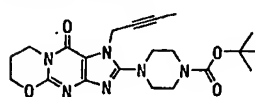
实施例 236.



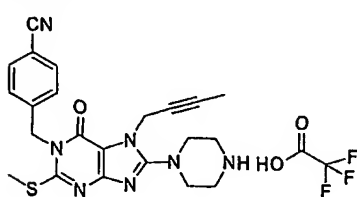
实施例 240. a)



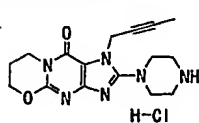
实施例 240. b)



实施例 237.

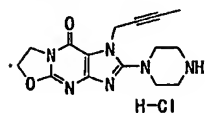


实施例 240. c)

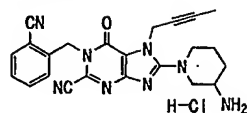


- 247 -

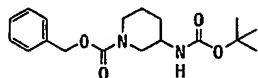
实施例 241.



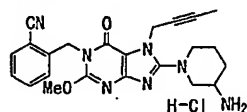
实施例 242. g)



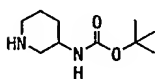
实施例 242. a)



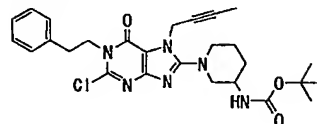
实施例 243.



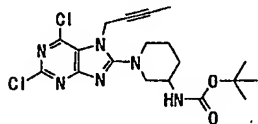
实施例 242. b)



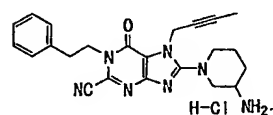
实施例 244. a)



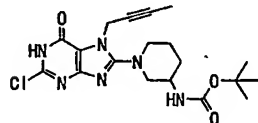
实施例 242. c)



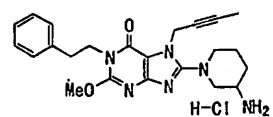
实施例 244. b)



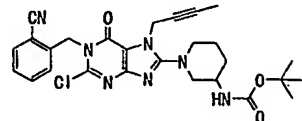
实施例 242. d)



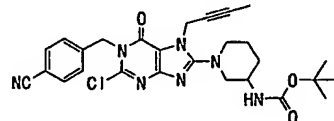
实施例 245.



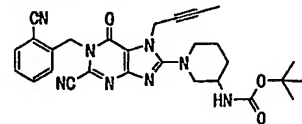
实施例 242. e)



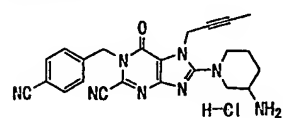
实施例 246. a)



实施例 242. f)

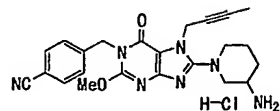


实施例 246. b)

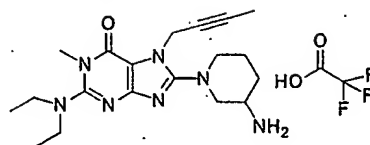


- 248 -

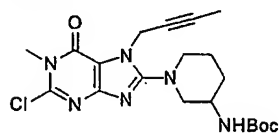
实施例 247.



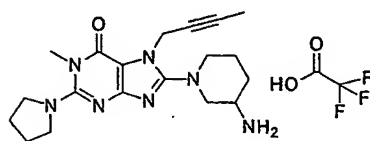
实施例 252.



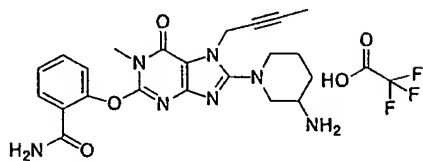
实施例 248. a)



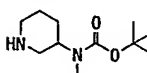
实施例 253.



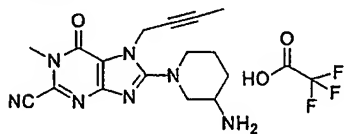
实施例 248. b)



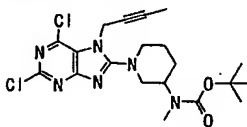
实施例 254. a)



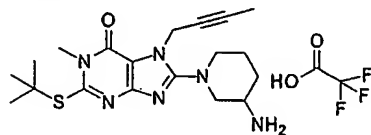
实施例 249.



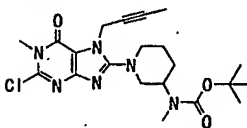
实施例 254. b)



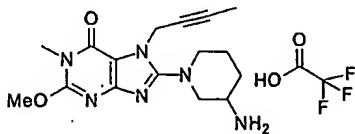
实施例 250.



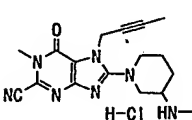
实施例 254. c)



实施例 251.

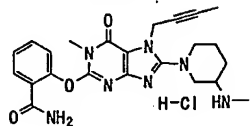


实施例 254. d)

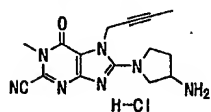


- 249 -

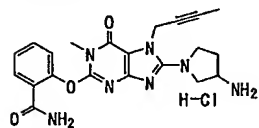
实施例 255.



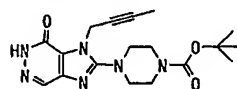
实施例 256.



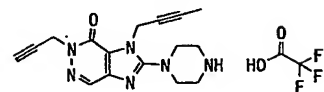
实施例 257.



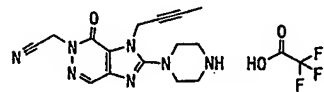
实施例 258. a)



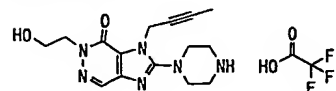
实施例 258. b)



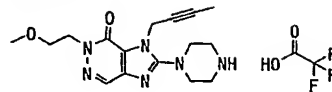
实施例 259.



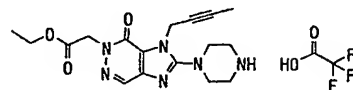
实施例 260.



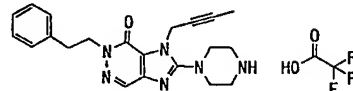
实施例 261.



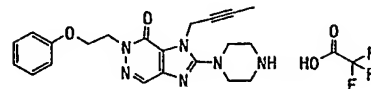
实施例 262.



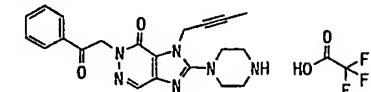
实施例 263.



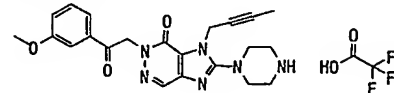
实施例 264.



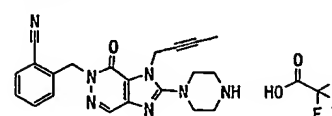
实施例 265.



实施例 266.

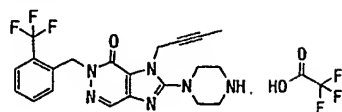


实施例 267.

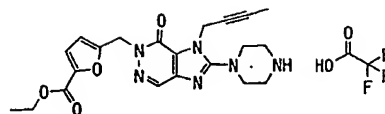


- 250 -

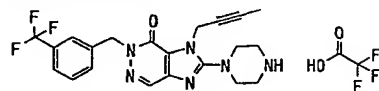
实施例 268.



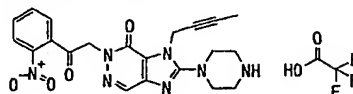
实施例 275.



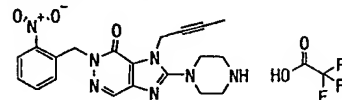
实施例 269.



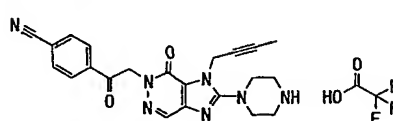
实施例 276.



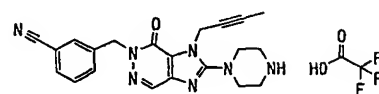
实施例 270.



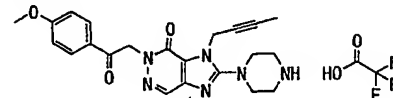
实施例 277.



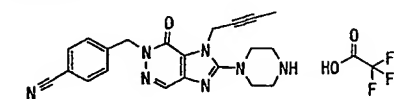
实施例 271.



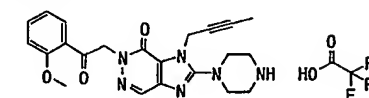
实施例 278.



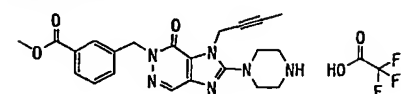
实施例 272.



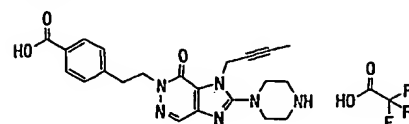
实施例 279.



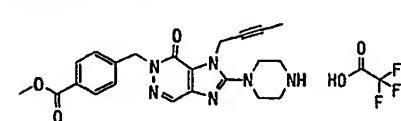
实施例 273.



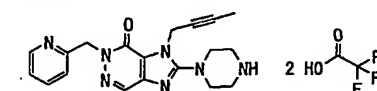
实施例 280.



实施例 274.

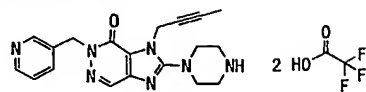


实施例 281.

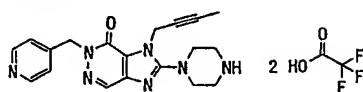


- 251 -

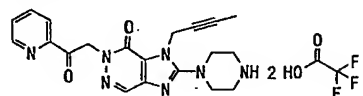
实施例 282.



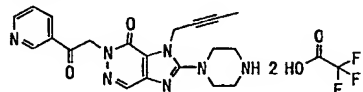
实施例 283.



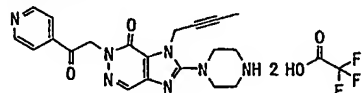
实施例 284.



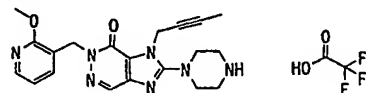
实施例 285.



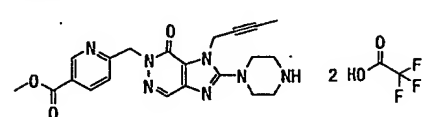
实施例 286.



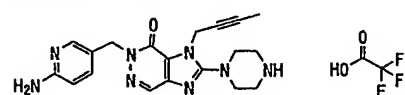
实施例 287.



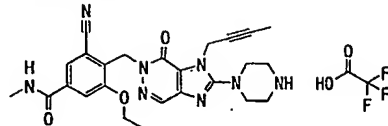
实施例 288.



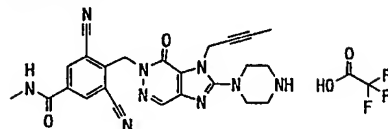
实施例 289.



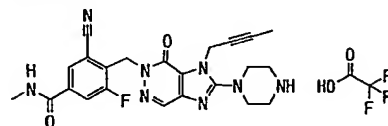
实施例 290.



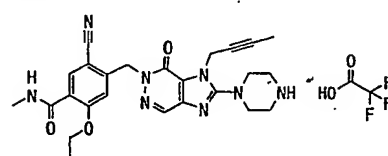
实施例 291.



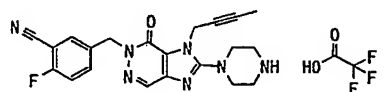
实施例 292.



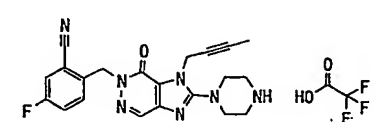
实施例 293.



实施例 294.

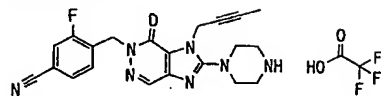


实施例 295.

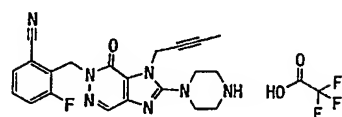


- 252 -

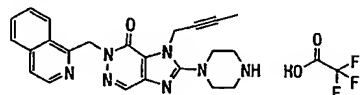
实施例 296.



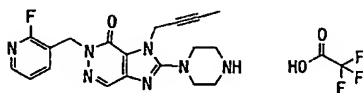
实施例 297.



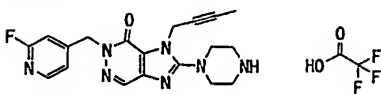
实施例 298.



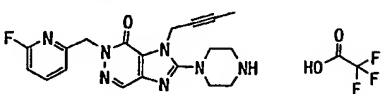
实施例 299.



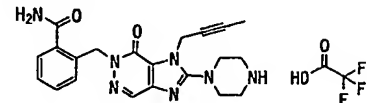
实施例 300.



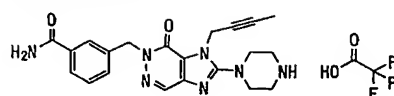
实施例 301.



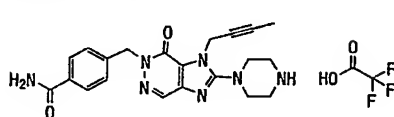
实施例 302.



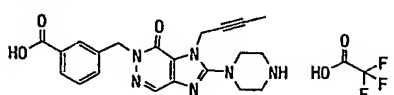
实施例 303.



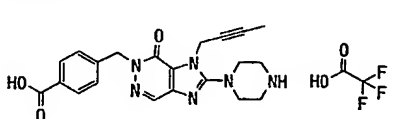
实施例 304.



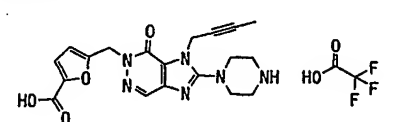
实施例 305.



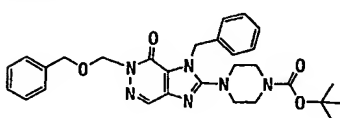
实施例 306.



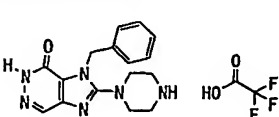
实施例 307.



实施例 308. a)

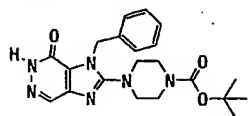


实施例 308. b)

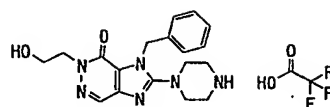


- 253 -

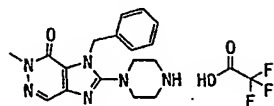
实施例 309. a)



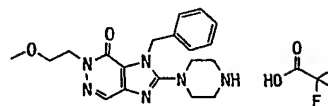
实施例 315.



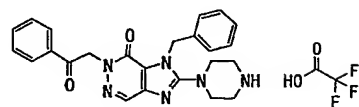
实施例 309. b)



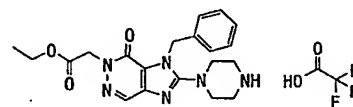
实施例 316.



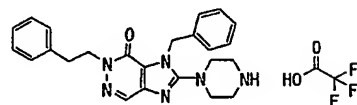
实施例 310.



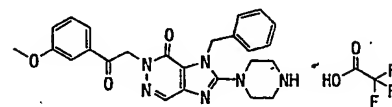
实施例 317.



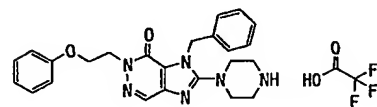
实施例 311.



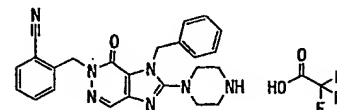
实施例 318.



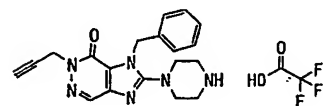
实施例 312.



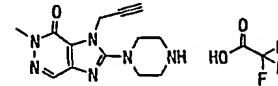
实施例 319.



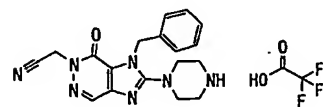
实施例 313.



实施例 320.

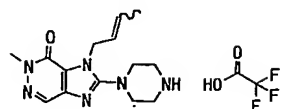


实施例 314.

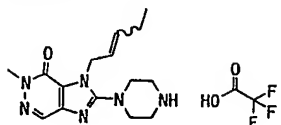


- 254 -

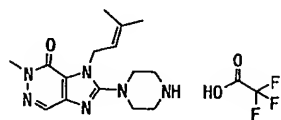
实施例 3 2 1.



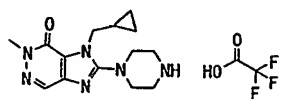
实施例 3 2 2.



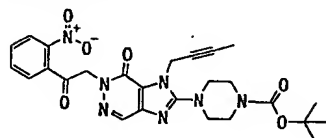
实施例 3 2 3.



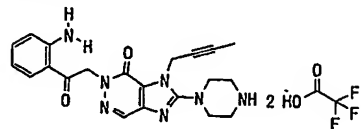
实施例 3 2 4.



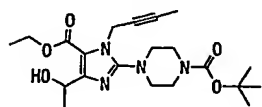
实施例 3 2 5. a)



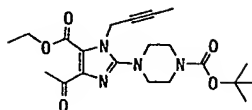
实施例 3 2 5. b)



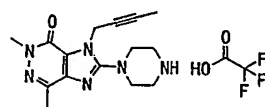
实施例 3 2 6. a)



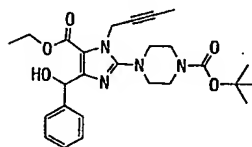
实施例 3 2 6. b)



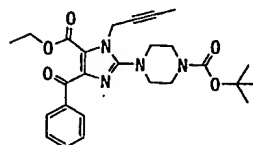
实施例 3 2 6. c)



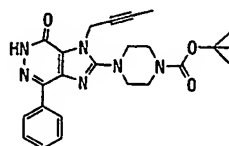
实施例 3 2 7. a)



实施例 3 2 7. b)

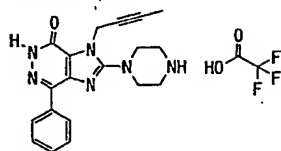


实施例 3 2 7. c)

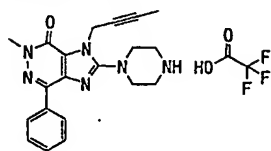


- 255 -

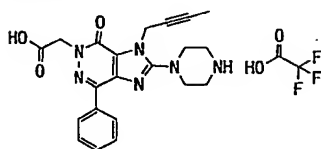
实施例 3 2 7. d)



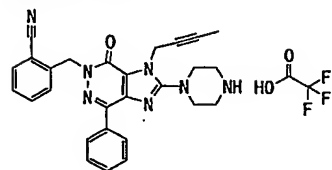
实施例 3 2 8.



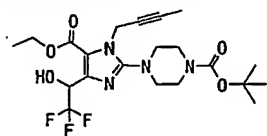
实施例 3 2 9.



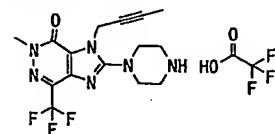
实施例 3 3 0.



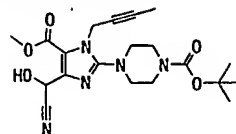
实施例 3 3 1. a)



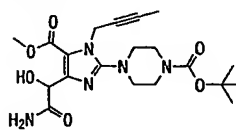
实施例 3 3 1. b)



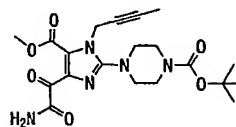
实施例 3 3 2. a)



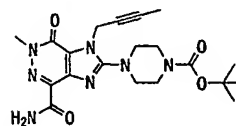
实施例 3 3 2. b)



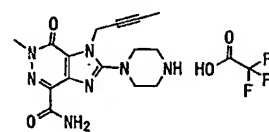
实施例 3 3 2. c)



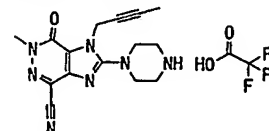
实施例 3 3 2. d)



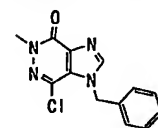
实施例 3 3 2. e)

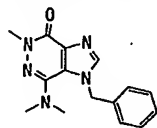


实施例 3 3 3.



实施例 3 3 4. a)



CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C2N(Cc3ccccc3)C(=N)ClCN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C2=N1CN(CCN1Cc2ccccc2)N3CCN(CC3)C(=O)OC(C)(C)CCC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1)C2=NC(=O)N(C)N2

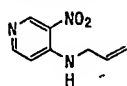
The image displays two chemical structures. On the left is a complex pyrazole derivative featuring a pyrazole ring substituted with a morpholine group, a propargyl group, and a carbonyl group. On the right is a trifluoroacetic acid molecule, represented as CC(F)(F)F(=O)O.

C1=NC2=C(N1)C(=O)N=C2C3=NC4=CC=CC=C4N3C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100C101=CC=CC=C101C102=CC=CC=C102C103=CC=CC=C103C104=CC=CC=C104C105=CC=CC=C105C106=CC=CC=C106C107=CC=CC=C107C108=CC=CC=C108C109=CC=CC=C109C110=CC=CC=C110C111=CC=CC=C111C112=CC=CC=C112C113=CC=CC=C113C114=CC=CC=C114C115=CC=CC=C115C116=CC=CC=C116C117=CC=CC=C117C118=CC=CC=C118C119=CC=CC=C119C120=CC=CC=C120C121=CC=CC=C121C122=CC=CC=C122C123=CC=CC=C123C124=CC=CC=C124C125=CC=CC=C125C126=CC=CC=C126C127=CC=CC=C127C128=CC=CC=C128C129=CC=CC=C129C130=CC=CC=C130C131=CC=CC=C131C132=CC=CC=C132C133=CC=CC=C133C134=CC=CC=C134C135=CC=CC=C135C136=CC=CC=C136C137=CC=CC=C137C138=CC=CC=C138C139=CC=CC=C139C140=CC=CC=C140C141=CC=CC=C141C142=CC=CC=C142C143=CC=CC=C143C144=CC=CC=C144C145=CC=CC=C145C146=CC=CC=C146C147=CC=CC=C147C148=CC=CC=C148C149=CC=CC=C149C150=CC=CC=C150C151=CC=CC=C151C152=CC=CC=C152C153=CC=CC=C153C154=CC=CC=C154C155=CC=CC=C155C156=CC=CC=C156C157=CC=CC=C157C158=CC=CC=C158C159=CC=CC=C159C160=CC=CC=C160C161=CC=CC=C161C162=CC=CC=C162C163=CC=CC=C163C164=CC=CC=C164C165=CC=CC=C165C166=CC=CC=C166C167=CC=CC=C167C168=CC=CC=C168C169=CC=CC=C169C170=CC=CC=C170C171=CC=CC=C171C172=CC=CC=C172C173=CC=CC=C173C174=CC=CC=C174C175=CC=CC=C175C176=CC=CC=C176C177=CC=CC=C177C178=CC=CC=C178C179=CC=CC=C179C180=CC=CC=C180C181=CC=CC=C181C182=CC=CC=C182C183=CC=CC=C183C184=CC=CC=C184C185=CC=CC=C185C186=CC=CC=C186C187=CC=CC=C187C188=CC=CC=C188C189=CC=CC=C189C190=CC=CC=C190C191=CC=CC=C191C192=CC=CC=C192C193=CC=CC=C193C194=CC=CC=C194C195=CC=CC=C195C196=CC=CC=C196C197=CC=CC=C197C198=CC=CC=C198C199=CC=CC=C199C200=CC=CC=C200C201=CC=CC=C201C202=CC=CC=C202C203=CC=CC=C203C204=CC=CC=C204C205=CC=CC=C205C206=CC=CC=C206C207=CC=CC=C207C208=CC=CC=C208C209=CC=CC=C209C210=CC=CC=C210C211=CC=CC=C211C212=CC=CC=C212C213=CC=CC=C213C214=CC=CC=C214C215=CC=CC=C215C216=CC=CC=C216C217=CC=CC=C217C218=CC=CC=C218C219=CC=CC=C219C220=CC=CC=C220C221=CC=CC=C221C222=CC=CC=C222C223=CC=CC=C223C224=CC=CC=C224C225=CC=CC=C225C226=CC=CC=C226C227=CC=CC=C227C228=CC=CC=C228C229=CC=CC=C229C230=CC=CC=C230C231=CC=CC=C231C232=CC=CC=C232C233=CC=CC=C233C234=CC=CC=C234C235=CC=CC=C235C236=CC=CC=C236C237=CC=CC=C237C238=CC=CC=C238C239=CC=CC=C239C240=CC=CC=C240C241=CC=CC=C241C242=CC=CC=C242C243=CC=CC=C243C244=CC=CC=C244C245=CC=CC=C245C246=CC=CC=C246C247=CC=CC=C247C248=CC=CC=C248C249=CC=CC=C249C250=CC=CC=C250C251=CC=CC=C251C252=CC=CC=C252C253=CC=CC=C253C254=CC=CC=C254C255=CC=CC=C255C256=CC=CC=C256C257=CC=CC=C257C258=CC=CC=C258C259=CC=CC=C259C260=CC=CC=C260C261=CC=CC=C261C262=CC=CC=C262C263=CC=CC=C263C264=CC=CC=C264C265=CC=CC=C265C266=CC=CC=C266C267=CC=CC=C267C268=CC=CC=C268C269=CC=CC=C269C270=CC=CC=C270C271=CC=CC=C271C272=CC=CC=C272C273=CC=CC=C273C274=CC=CC=C274C275=CC=CC=C275C276=CC=CC=C276C277=CC=CC=C277C278=CC=CC=C278C279=CC=CC=C279C280=CC=CC=C280C281=CC=CC=C281C282=CC=CC=C282C283=CC=CC=C283C284=CC=CC=C284C285=CC=CC=C285C286=CC=CC=C286C287=CC=CC=C287C288=CC=CC=C288C289=CC=CC=C289C290=CC=CC=C290C291=CC=CC=C291C292=CC=CC=C292C293=CC=CC=C293C294=CC=CC=C294C295=CC=CC=C295C296=CC=CC=C296C297=CC=CC=C297C298=CC=CC=C298C299=CC=CC=C299C300=CC=CC=C300C301=CC=CC=C301C302=CC=CC=C302C303=CC=CC=C303C304=CC=CC=C304C305=CC=CC=C305C306=CC=CC=C306C307=CC=CC=C307C308=CC=CC=C308C309=CC=CC=C309C310=CC=CC=C310C311=CC=CC=C311C312=CC=CC=C312C313=CC=CC=C313C314=CC=CC=C314C315=CC=CC=C315C316=CC=CC=C316C317=CC=CC=C317C318=CC=CC=C318C319=CC=CC=C319C320=CC=CC=C320C321=CC=CC=C321C322=CC=CC=C322C323=CC=CC=C323C324=CC=CC=C324C325=CC=CC=C325C326=CC=CC=C326C327=CC=CC=C327C328=CC=CC=C328C329=CC=CC=C329C330=CC=CC=C330C331=CC=CC=C331C332=CC=CC=C332C333=CC=CC=C333C334=CC=CC=C334C335=CC=CC=C335C336=CC=CC=C336C337=CC=CC=C337C338=CC=CC=C338C339=CC=CC=C339C340=CC=CC=C340C341=CC=CC=C341C342=CC=CC=C342C343=CC=CC=C343C344=CC=CC=C344C345=CC=CC=C345C346=CC=CC=C346C347=CC=CC=C347C348=CC=CC=C348C349=CC=CC=C349C350=CC=CC=C350C351=CC=CC=C351C352=CC=CC=C352C353=CC=CC=C353C354=CC=CC=C354C355=CC=CC=C355C356=CC=CC=C356C357=CC=CC=C357C358=CC=CC=C358C359=CC=CC=C359C360CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(C1)C2=NC3=C(N2)N(C)C(=O)N3CC(C)(C)OC(=O)N1CCc2nc3c(ncn3C)nc2C1C#CCn1nc2c(ncn2C#CC3CCNCC3)c4c1cnc4C(=O)OC(F)(F)FC#CC1=CN2C(=N1)C=CC(=N2)ClClc1nc2cc(Cl)ncn2c1CC#CCC#CCN1C=NC2=C(N1)N=CN=C2ClN3CCN(CC3)C(=O)OC(C)(C)C

The image displays two chemical structures. The structure on the left is a pyrazoloquinoline derivative, specifically 1-methyl-2-(prop-1-yn-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]quinoline. It features a fused pyrazole and quinoline ring system with a methyl group on the nitrogen at position 1 and a prop-1-yn-1-yl group on the nitrogen at position 2. The structure on the right is trifluoroacetic acid, represented as CC(F)(F)F(=O)O, showing a central carbon atom double-bonded to an oxygen atom and single-bonded to a hydroxyl group and three fluorine atoms.

- 257 -

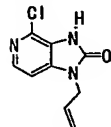
实施例 337. a)



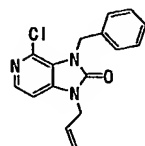
实施例 337. b)



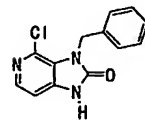
实施例 337. c)



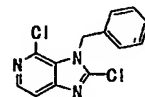
实施例 337. d)



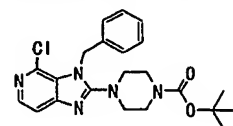
实施例 337. e)



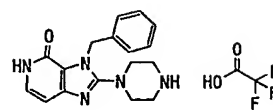
实施例 337. f)



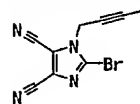
实施例 337. g)



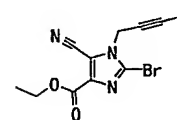
实施例 337. h)



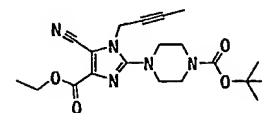
实施例 338. a)



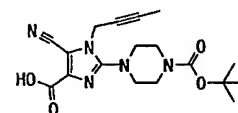
实施例 338. b)



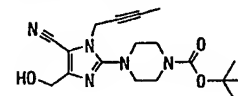
实施例 338. c)



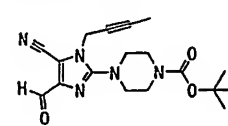
实施例 338. d)



实施例 338. e)

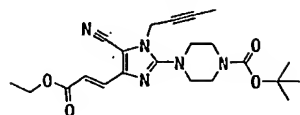


实施例 338. f)

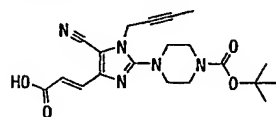


- 258 -

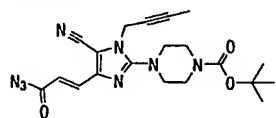
实施例 338. g)



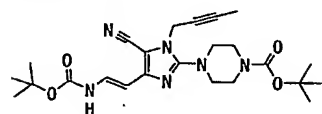
实施例 338. h)



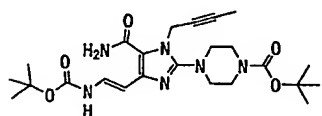
实施例 338. i)



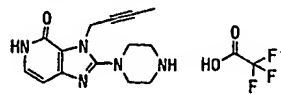
实施例 338. j)



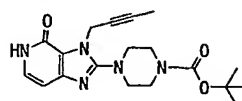
实施例 338. k)



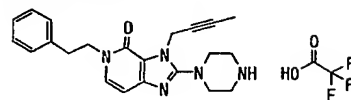
实施例 338. l)



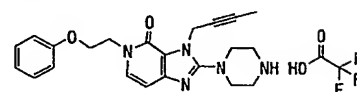
实施例 339. a)



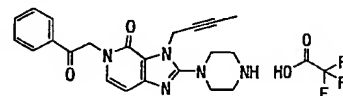
实施例 339. b)



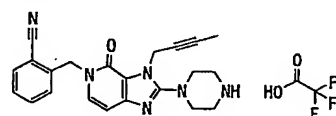
实施例 340.



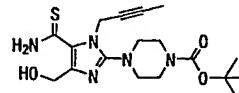
实施例 341.



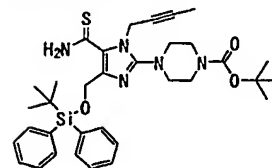
实施例 342.



实施例 343. a)

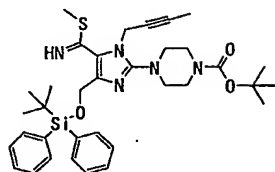


实施例 343. b)

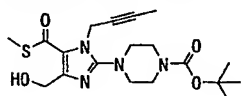


- 259 -

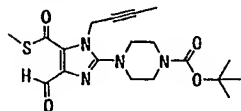
实施例 343. c)



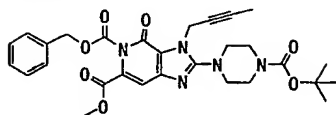
实施例 343. d)



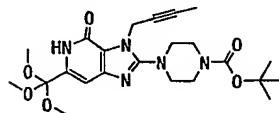
实施例 343. e)



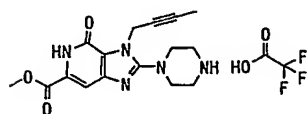
实施例 343. f)



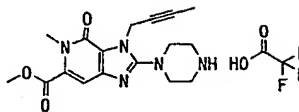
实施例 343. g)



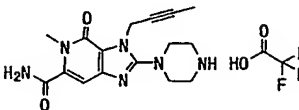
实施例 343. h)



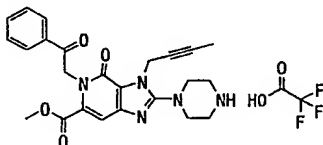
实施例 344.



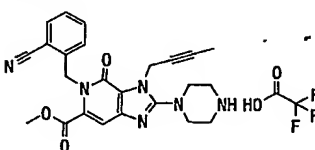
实施例 345.



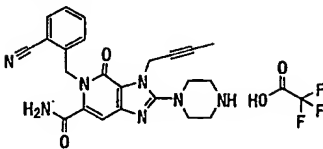
实施例 346.



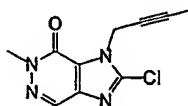
实施例 347.



实施例 348.

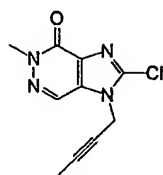


实施例 349. a) - 1

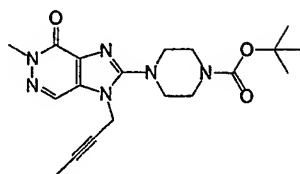


- 260 -

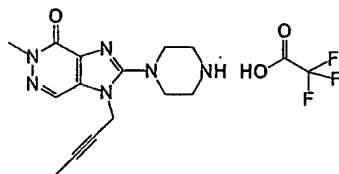
实施例 349. a) - 2



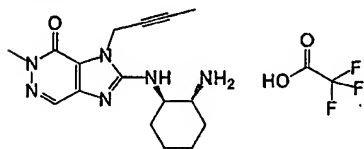
实施例 349. b)



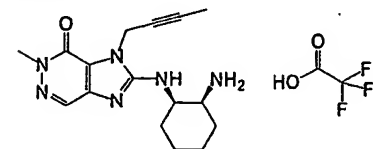
实施例 349. c)



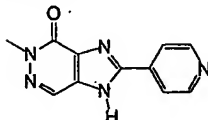
实施例 350.



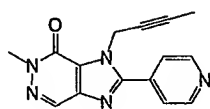
实施例 351.



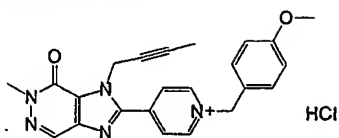
实施例 352. a)



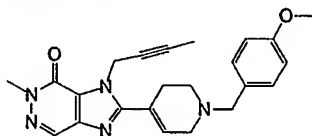
实施例 352. b)



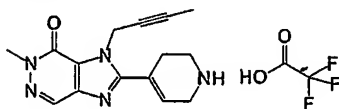
实施例 352. c)



实施例 352. d)

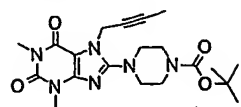


实施例 352. e)

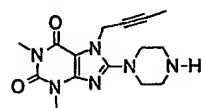


- 261 -

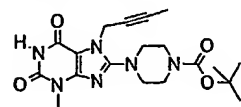
实施例 353. a)



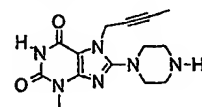
实施例 353. b)



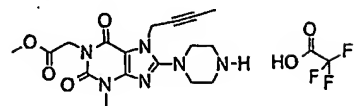
实施例 354. a)



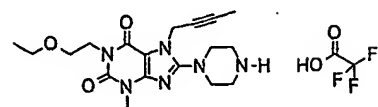
实施例 354. b)



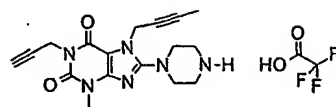
实施例 355.



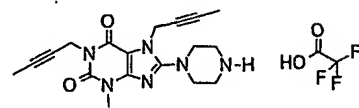
实施例 356.



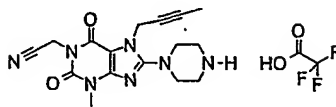
实施例 357.



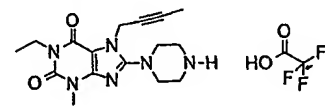
实施例 358.



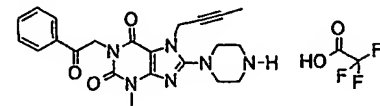
实施例 359.



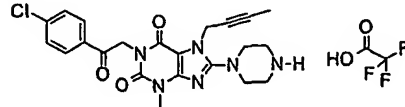
实施例 360.



实施例 361.

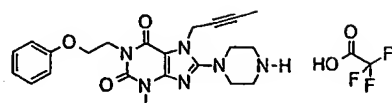


实施例 362.

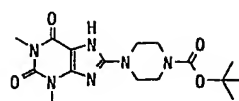


- 262 -

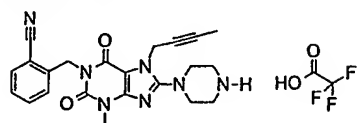
实施例 363.



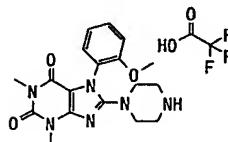
实施例 369. a)



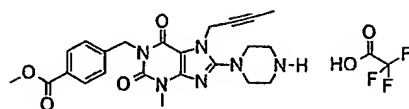
实施例 364.



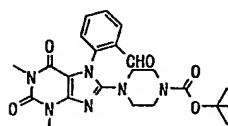
实施例 369. b)



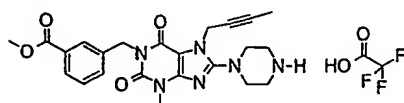
实施例 365.



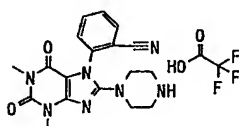
实施例 370. a)



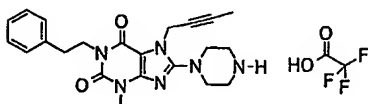
实施例 366.



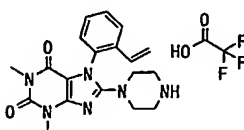
实施例 370. b)



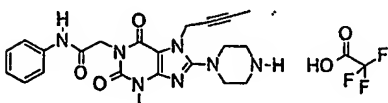
实施例 367.



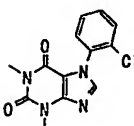
实施例 371.



实施例 368.

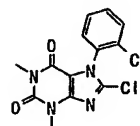


实施例 372. a)

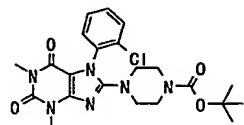


- 263 -

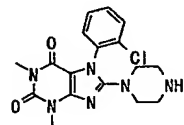
实施例 372. b)



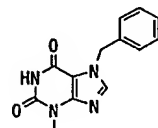
实施例 372. c)



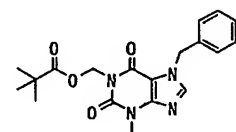
实施例 372. d)



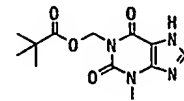
实施例 373. a)



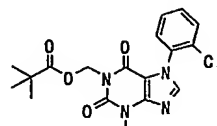
实施例 373. b)



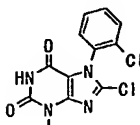
实施例 373. c)



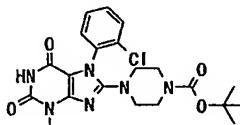
实施例 373. d)



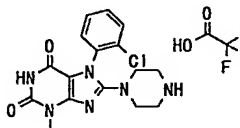
实施例 373. e)



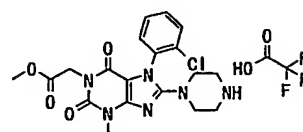
实施例 373. f)



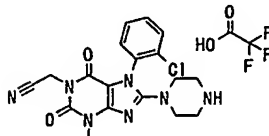
实施例 373. g)



实施例 374.

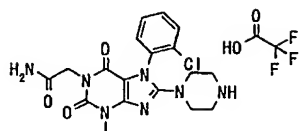


实施例 375.

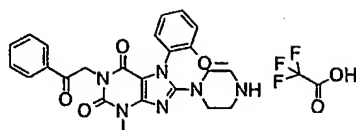


- 264 -

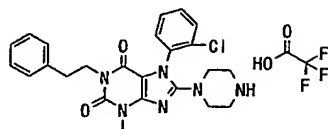
实施例 376.



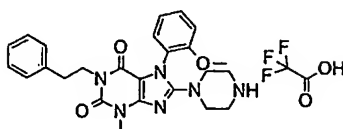
实施例 382.



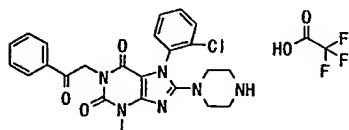
实施例 377.



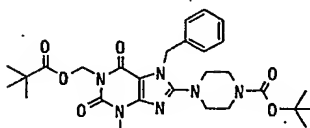
实施例 383.



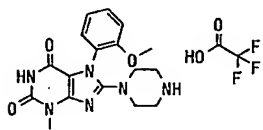
实施例 378.



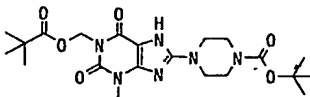
实施例 384. a)



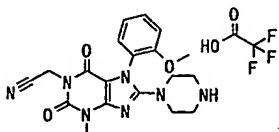
实施例 379.



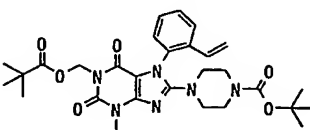
实施例 384. b)



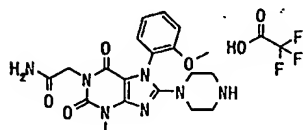
实施例 380.



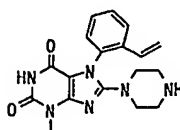
实施例 384. c)



实施例 381.

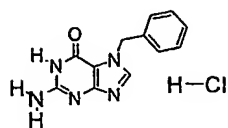


实施例 384. d)

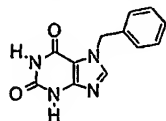


- 265 -

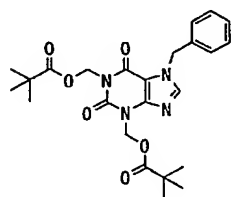
实施例 385. a)



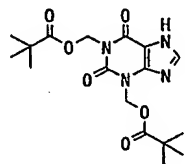
实施例 385. b)



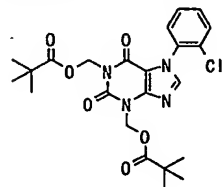
实施例 385. c)



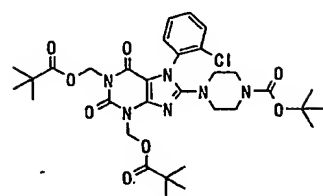
实施例 385. d)



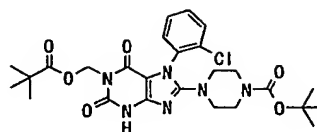
实施例 385. e)



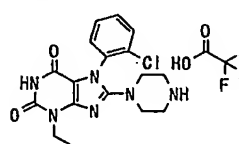
实施例 385. f)



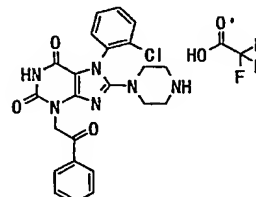
实施例 385. g)



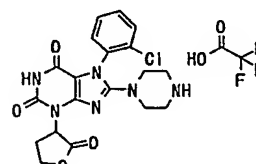
实施例 385. h)



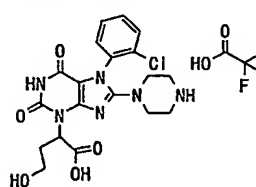
实施例 386.



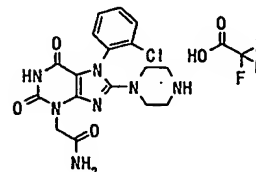
实施例 387.



实施例 388.

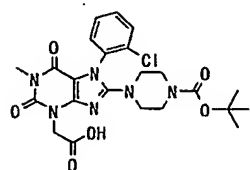


实施例 389.

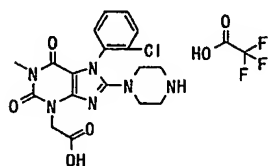


- 266 -

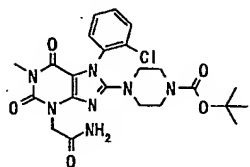
实施例 390. a)



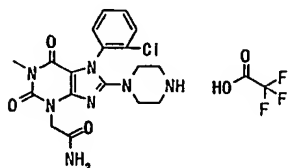
实施例 390. b)



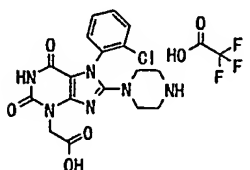
实施例 391. a)



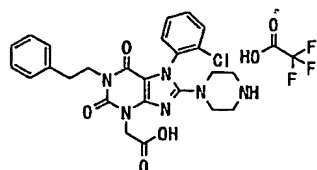
实施例 391. b)



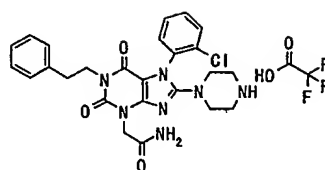
实施例 392.



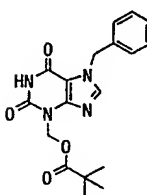
实施例 393.



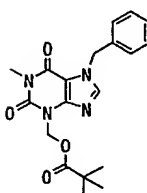
实施例 394.



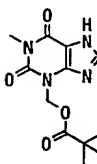
实施例 395. a)



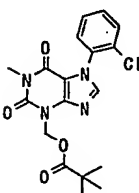
实施例 395. b)



实施例 395. c)

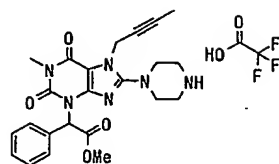


实施例 395. d)

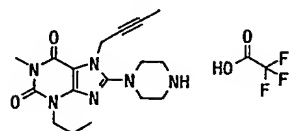


- 268 -

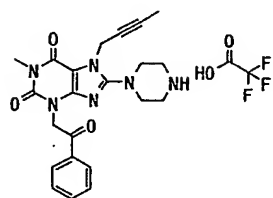
实施例 402.



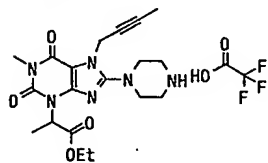
实施例 403.



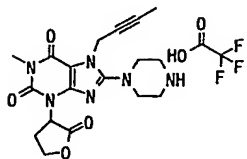
实施例 404.



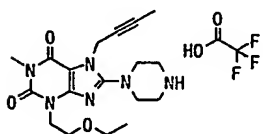
实施例 405.



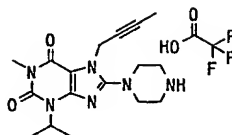
实施例 406.



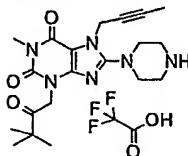
实施例 407.



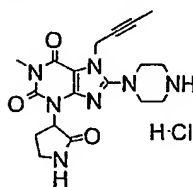
实施例 408.



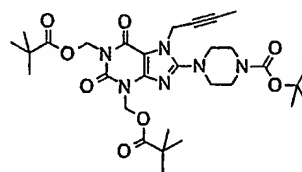
实施例 409.



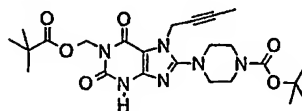
实施例 410.



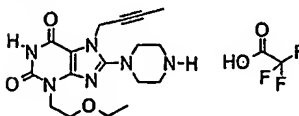
实施例 411. a)



实施例 411. b)

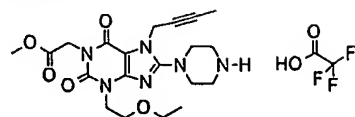


实施例 411. c)

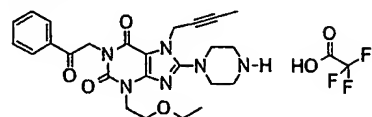


- 269 -

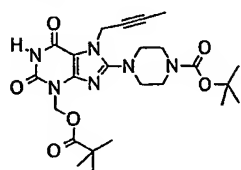
实施例 412.



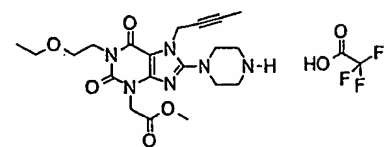
实施例 413.



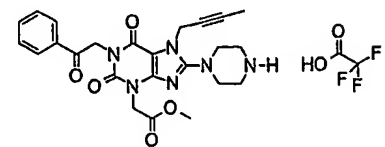
实施例 414. a)



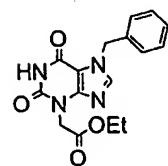
实施例 414. b)



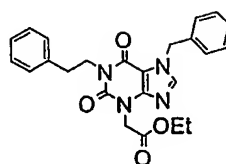
实施例 415.



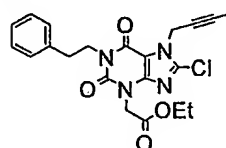
实施例 416. a)



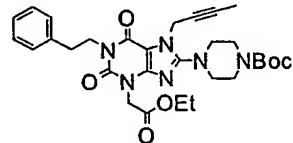
实施例 416. b)



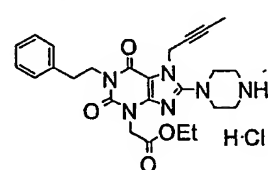
实施例 416. c)



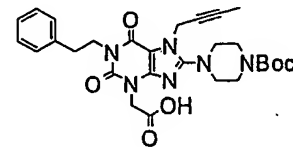
实施例 416. d)



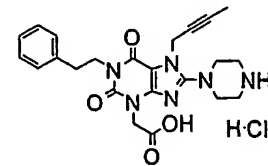
实施例 416. e)



实施例 417. a)

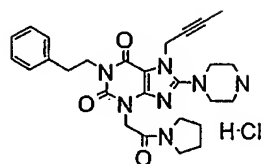


实施例 417. b)

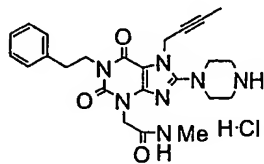


- 270 -

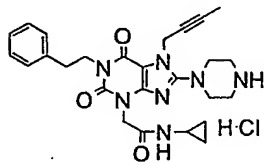
实施例 418.



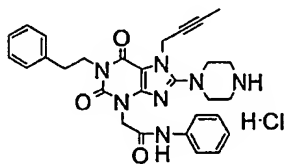
实施例 419.



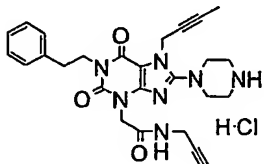
实施例 420.



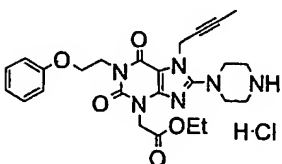
实施例 421.



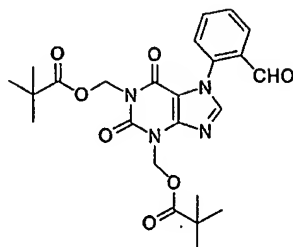
实施例 422.



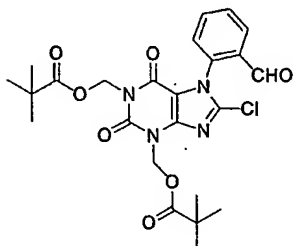
实施例 423.



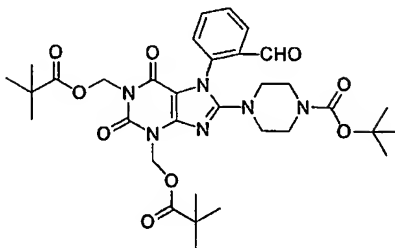
实施例 424. a)



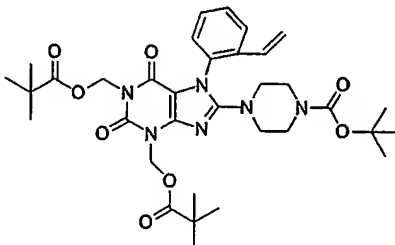
实施例 424. b)



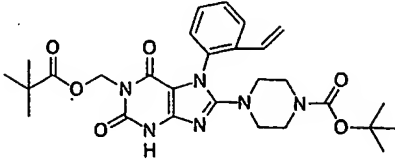
实施例 424. c)



实施例 424. d)

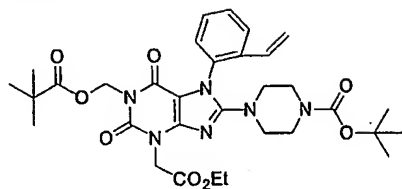


实施例 424. e)



- 271 -

实施例 424. f)



- 272 -

〔試験例 1〕一般式 (I) で表される化合物の DPP IV 阻害作用の測定

反应用緩衝液 (50mM Tris-HCl pH7.4, 0.1% BSA) にブタ腎臓より得られた DPP IV を 10 mU/mL になるよう溶解し、これを 110 μ L 添加した。さらに薬物を 15 μ L 添加した後、室温で 20 分間インキュベーションし、2 mM に溶解した Gly-Pro-p-nitroanilide を 25 μ L (最終濃度 0.33 mM) 加えて、酵素反応を開始した。反応時間は 20 分とし、1 N リン酸溶液 25 μ L 加え、反応を停止した。この 405 nm における吸光度を測定し、酵素反応阻害率を求め IC₅₀ を算出した。

10 [表 1]

- 273 -

実施例番号	IC ₅₀ (nM)	実施例番号	IC ₅₀ (nM)
実施例1	287	実施例4	211
実施例7	401	実施例9	141
実施例12	183	実施例13	125
実施例16	272	実施例20	152
実施例22	17	実施例29	310
実施例53	46.9	実施例64	126
実施例73	33.4	実施例76	86.5
実施例79	35.7	実施例82	161
実施例83	27.4	実施例86	4.08
実施例88	2.89	実施例98	9.69
実施例109	1480	実施例115	185
実施例119	154	実施例120	116
実施例122	15.3	実施例129	115
実施例142	68.5	実施例146	81.7
実施例159	37.7	実施例229	8.97
実施例230	0.890	実施例234	1.74
実施例235	1.44	実施例238	1.19
実施例243	2.15	実施例248	6.40
実施例266	1.15	実施例267	7.22
実施例297	6.22	実施例311	77.5
実施例341	7.32	実施例353	283
実施例354	285	実施例355	147
実施例357	323	実施例358	357
実施例359	353	実施例361	0.654
実施例364	9.48	実施例367	4.56
実施例377	8.77	実施例378	9.52
実施例382	6.97	実施例383	7.18
実施例393	1.2	実施例394	2.16
実施例396	197	実施例398	237
実施例400	183	実施例402	354
実施例403	266	実施例404	276
実施例405	359	実施例407	275
実施例408	340	実施例409	222
実施例410	64.9	実施例413	1.95
実施例415	1.81	実施例416	4.02
実施例417	0.864	実施例418	1.14
実施例419	1.55	実施例420	1.70
実施例421	3.37	実施例422	0.472

- 274 -

〔試験例 2〕DPP IV 欠損ラットの GLP-1 濃度に対するメトホルミン、ブホルミン、
フェンホルミンの影響

動物：DPP IV を欠損した雄性 Fisher ラット（日本チャールス・リバー

5 より購入）

方法：

〔被検化合物の調製及び投与〕

表 2 に示した用量で、被検化合物を 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁し、
5 mL/kg の容量で経口投与した。媒体対照群は、0.5% メチルセルロース

10 溶液とし、5 mL/kg の容量で経口投与した。

〔採血および GLP-1 の測定〕

被検化合物または 0.5% メチルセルロース溶液の投与直前および投与 1、3
および 5 時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刃で傷つけわずかに出血させる。

血液 250 μ L をヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移

15 す。遠心分離（10000 g、2 分、4℃）して得られた上清中の GLP-1 を
Active GLP-1 ELISA キット（Linc）を用いて測定した。

結果：

結果は、平均値±標準誤差で表わし、ダンネット試験（Dunnett's test）で比
較検定して表 2 に示した。

20 〔表 2〕

- 275 -

被検化合物	用量 (mg/kg)	経口投与後の各時間(hr)におけるGLP-1濃度(% of Pre)			
		0	1	3	5
媒体対照		100±0.0	87.2±4.8	100.4±7.8	110.6±6.8
メトホルミン	30	100±0.0	99.9±3.7	106.6±5.0	116.3±2.7
メトホルミン	100	100±0.0	111.6±7.9	116.3±8.2	150.6±7.2
メトホルミン	300	100±0.0	140.0±11.5	199.3±32.4	227.1±35.5*
ブフォルミン	30	100±0.0	118.7±9.3	122.7±7.1	114.6±4.4
ブフォルミン	100	100±0.0	163.6±19.6*	171.2±9.1	195.8±36.6*
フェンフォルミン	30	100±0.0	125.3±10.7	120.0±7.2	126.7±10.7
フェンフォルミン	100	100±0.0	316.9±26.4***	330.7±112.4*	236.5±20.5*

*: P < 0.05 vs 媒体対照群

***: P < 0.001 vs 媒体対照群

メトホルミン 300 mg/kg 投与群において、DPP IV 欠損ラット血漿中の活性型 GLP-1 濃度は投与 5 時間後に明確に上昇した。また、ブフォルミン 100 mg/kg 投与群において、DPP IV 欠損ラット血漿中の活性型 GLP-1 濃度は投与 1 及び 5 時間後に明確に上昇した。さらに、フェンフォルミン 100 mg/kg 投与群において、DPP IV 欠損ラット血漿中の活性型 GLP-1 濃度は投与 1、3、5 時間後に明確に上昇した。

[試験例 3]

正常ラットの GLP-1 濃度に対するメトホルミン、DPP IV 阻害剤 (バリニピロリジド (V a l - P y r)) ならびにメトホルミンおよび DPP IV 阻害剤の併用による影響

動物: DPP IV を保持する正常雄性 F i s h e r ラット (日本クレアより購入)

方法:

15 [被検化合物の調製及び投与]

表 3 に示した用量で、被検化合物を 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁し、5 mL/kg の容量で経口投与した。媒体対照群は、0.5% メチルセルロース溶液とし、5 mL/kg の容量で経口投与した。

[採血および GLP-1 の測定]

- 276 -

被検化合物または0.5%メチルセルロース溶液の投与直前および投与1、3
 および5時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刀で傷つけわずかに出血させる。
 血液250 μ Lをヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移
 す。遠心分離(10000g、2分、4℃)して得られた上清中のGLP-1を
 5 Active GLP-1 ELISAキット(Linco)を用いて測定した。
 結果：

結果は、平均値 \pm 標準誤差で表わし、ダンネット試験(Dunnett's test)で比
 較検定して表3に示した。

[表3]

被検化合物	用量 (mg/kg)	経口投与後の各時間(hr)におけるGLP-1濃度(% of Pre)			
		0	1	3	5
媒体対照		100 \pm 0.0	112 \pm 15	125 \pm 21	84 \pm 10
メトホルミン	300	100 \pm 0.0	117 \pm 9	149 \pm 24	94 \pm 10
Val-Pyr	30	100 \pm 0.0	127 \pm 6	136 \pm 20	91 \pm 2
メトホルミン + Val-Pyr	300 + 30	100 \pm 0.0	162 \pm 8***	215 \pm 19*	177 \pm 15***

*: $P < 0.05$ vs 媒体対照群

10 ***: $P < 0.001$ vs 媒体対照群

メトホルミンあるいはDPP IV阻害剤をそれぞれ単独で投与しても活性型
 GLP-1濃度の増加は確認できなかったが、メトホルミンとDPP IV阻害
 剤を同時投与した群において、活性型GLP-1濃度は投与1、3および5時間
 後に明確に上昇した。この結果は、メトホルミンがGLP-1の分泌促進をも
 15 たらし、その分解をDPP IV阻害剤が抑制することで、活性型GLP-1濃度
 が増加したことを示唆している。

[試験例4]

正常ラットのGLP-1濃度に対するメトホルミン、DPP IV阻害剤(実施
 例82、実施例119、実施例120、実施例122、実施例229、実施例2

- 277 -

67) ならびにメトフォルミンおよびDPP IV阻害剤の併用による影響

動物：DPP IVを保持する正常雄性Fisherラット（日本クレアより購入）

方法：

5 [被検化合物の調製及び投与]

表4～表6に示した用量で、被検化合物を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、5mL/kgの容量で経口投与した。媒体対照群は、0.5%メチルセルロース溶液を、5mL/kgの容量で経口投与した。

[採血およびGLP-1の測定]

- 10 被検化合物または0.5%メチルセルロース溶液の投与直前および投与3時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刀で傷つけわずかに出血させる。血液250μLをヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移す。遠心分離（10000g、2分、4℃）して得られた上清中のGLP-1をActive GLP-1 ELISAキット（Linco）を用いて測定した。

15 結果：

結果は、平均値±標準誤差で表わし、ダンネット試験（Dunnett's test）で比較検定して表4～表6に示した。

[表4]

被検化合物	用量 (mg/kg)	経口投与3時間後のGLP-1濃度 (% of Pre)
媒体対照		98.8±2.9
実施例119	10	98.9±2.2
実施例122	10	108.2±6.6
メトフォルミン	300	118.1±7.5
メトフォルミン+実施例119	300+10	162.5±7.4***
メトフォルミン+実施例122	300+10	168.1±13.1***

***: P < 0.001 vs 媒体対照群

20 [表5]

- 278 -

被検化合物	用量 (mg/kg)	経口投与3時間後のGLP-1濃度 (% of Pre)
媒体対照		97.5±2.9
実施例229	10	102.5±1.7
実施例120	10	104.8±2.9
メトフォルミン	300	108.6±2.2
メトフォルミン + 実施例229	300 + 10	153.7±13.4***
メトフォルミン + 実施例120	300 + 10	166.4±16.5***

***: P < 0.001 vs 媒体対照群

[表 6]

被検化合物	用量 (mg/kg)	経口投与3時間後のGLP-1濃度 (% of Pre)
媒体対照		96.7±2.6
実施例82	20	97.3±2.1
実施例267	10	110.0±9.0
メトフォルミン	300	112.5±2.4
メトフォルミン + 実施例82	300 + 20	180.8±23.1***
メトフォルミン + 実施例267	300 + 10	186.2±26.2***

***: P < 0.01 vs 媒体対照群

メトフォルミンあるいはDPP IV阻害剤をそれぞれ単独で投与しても活性型

- 5 GLP-1濃度の増加は確認できなかったが、メトフォルミンとDPP IV阻害剤を同時投与した群において、活性型GLP-1濃度は投与3時間後に明確に上昇した。この結果は、メトフォルミンがGLP-1の分泌促進をもたらし、その分解をDPP IV阻害剤が抑制することで、活性型GLP-1濃度が増加したことを示唆している。

10 [試験例 5]

Zucker fa/fa ラットの耐糖能、インスリン濃度、GLP-1濃度、摂餌量及び体重に対するメトフォルミン、DPP IV阻害剤（バリニピロリジド（Vali-Pyr））ならびにメトフォルミンおよびDPP IV阻害剤の併用による影響

動物：2型糖尿病モデル動物である Zucker fa/fa ラット（日本チャールズ・リ

15 バーより購入）

方法：

- 279 -

[被検化合物の調製及び投与]

下表に示した用量で、被検化合物を蒸留水に溶解し、5 mL/kg の容量で経口投与した。媒体対照群は、蒸留水を 5 mL/kg の容量で経口投与した。この容量で被検化合物または蒸留水を 1 日 2 回（午前 10 時と午後 4 時）、14 日間
5 経口投与した。連投初日に、耐糖能試験を行なった。その際、被検化合物または蒸留水は、グルコース負荷 0.5 時間前に投与した。

[採血方法および血糖、GLP-1 の測定]

耐糖能試験の際、被検化合物または蒸留水の投与直前およびグルコース負荷直前と負荷 0.5、1、2、3 時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刀で傷つけ
10 わずかに出血させる。血液 250 μ L をヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移す。遠心分離（10000 g、2 分、4℃）して得られた上清中の GLP-1 を Active GLP-1 ELISA キット（Linc o）を用いて測定した。同時に、血液 10 μ L を採血し、0.6 M 過塩素酸溶液 140 μ L と混合する。遠心分離（3000 g、10 分、4℃）して得られた上
15 清を Glucose Test Wako II（Wako 純薬）を用いて測定した。グルコース負荷後 3 時間のポイントは、血糖のみを測定した。

[摂餌量および体重の測定]

14 日間の連投後、午後 4 時に摂餌量及び体重を測定した。各実験群の 14 日間の累積摂餌量と体重増加を求めた。

20 結果：

結果は、平均値±標準誤差で表わし、ダンネット試験（Dunnett's test）で比較検定して表 7～表 10 に示した。

[表 7]

- 280 -

被検化合物 用量(mg/kg)	グルコース経口投与後の各時間(hr)におけるGLP-1濃度 (% of Pre)				
	-0.5	0	0.5	1	2
媒体対照	100.0±0.0	101.4±0.8	130.5±11.2	108.2±2.1	101.5±2.0
メトフォルミン(300)	100.0±0.0	105.6±1.7	135.4±7.6	126.0±8.9	118.4±6.5
Val-Pyr (30)	100.0±0.0	119.5±3.6	217.6±24.6*	197.5±20.4*	128.3±5.4
メトフォルミン(300) + Val-Pyr (30)	100.0±0.0	196.5±11.1***	345.7±40.7***	262.4±37.0***	272.6±21.2***

*: P < 0.05, ***: P < 0.001 vs 媒体対照群

[表 8]

被検化合物 用量(mg/kg)	グルコース経口投与後の各時間(hr)における血糖値(mg/dl)					
	-0.5	0	0.5	1	2	3
媒体対照	101.4±3.4	115.7±3.1	199.9±14.5	226.9±14.9	186.6±8.1	120.9±5.4
メトフォルミン(300)	108.9±5.6	117.4±5.5	160.6±9.7*	177.5±10.6*	159.8±8.6*	122.4±3.7
Val-Pyr (30)	102.6±3.0	110.5±3.3	166.0±9.9	167.1±7.0***	139.3±3.3***	115.1±3.0
メトフォルミン(300) + Val-Pyr (30)	99.0±4.6	103.2±3.9	119.1±6.6***	125.2±7.2***	114.6±4.5***	104.1±4.2***

*: P < 0.05, ***: P < 0.001 vs 媒体対照群

[表 9]

被検化合物 用量(mg/kg)	グルコース経口投与後の各時間(hr)におけるインスリン濃度 (ng/ml)				
	-0.5	0	0.5	1	2
媒体対照	9.8±1.1	11.9±1.3	22.6±2.0	16.2±1.0	13.2±0.9
メトフォルミン(300)	11.9±1.1	14.0±1.1	22.9±2.5	21.2±2.3	16.9±1.6
Val-Pyr (30)	8.8±1.1	13.1±1.2	32.4±3.2*	27.7±5.0*	14.4±2.6
メトフォルミン(300) + Val-Pyr (30)	9.3±1.3	14.9±1.4	24.3±3.1	19.0±2.7	15.0±2.9

5 *: P < 0.05 vs 媒体対照群

[表 10]

被検化合物	用量(mg/kg)	14日間の累積摂餌量 (g)	14日間の体重増加 (g)
媒体対照		484.2±15.0	68.2±4.1
メトフォルミン	300	495.1±8.9	64.5±3.5
Val-Pyr	30	491.8±11.1	60.9±4.4
メトフォルミン + Val-Pyr	300 + 30	418.4±14.0*	39.2±6.1***

*: P < 0.05, ***: P < 0.001 vs 媒体対照群

- 281 -

耐糖能試験において、DPP IV阻害剤投与群は有意な活性型GLP-1レベルの増加をもたらしたが、メトフォルミン投与群では、確認できなかった。しかし、メトフォルミンとDPP IV阻害剤を同時投与した群において、活性型GLP-1濃度の相乗的な増加が確認された。この結果は、上述の通り、メトフォルミンがGLP-1の分泌促進をもたらし、その分解をDPP IV阻害剤が抑制することで、活性型GLP-1濃度が増加したことを示唆している。

耐糖能試験において、メトフォルミンあるいはDPP IV阻害剤それぞれの単独投与群は、耐糖能改善効果が認められた。一方、メトフォルミンとDPP IV阻害剤を同時投与した群においては、単独投与群と比較して相乗的な耐糖能改善効果が認められた。

耐糖能試験において、DPP IV阻害剤投与群は有意なグルコース依存的なインスリンレベルの増加をもたらしたが、メトフォルミン及びメトフォルミンとDPP IV阻害剤を同時投与した投与群では、確認できなかった。これより、メトフォルミン投与群は、膵外作用に基づく薬効、一方、DPP IV阻害剤投与群は、活性型GLP-1濃度の増加によるグルコース依存的なインスリンレベルの増加に基づく薬効と考えられる。一方、メトフォルミンとDPP IV阻害剤を同時投与した群においては、メトフォルミンの膵外作用と併用による相乗的な活性型GLP-1濃度の増加がインスリン感受性を増加させ相乗的な耐糖能改善効果効果をもたらしたと考えられる。

また、14日間の連投によりメトフォルミンとDPP IV阻害剤を同時投与した群においてのみ、摂餌量の減少と体重増加の抑制が確認された。これは、メトフォルミンとDPP IV阻害剤の併用による活性型GLP-1濃度の相乗的な増加が、視床下部を介して摂餌量減少をもたらし、その結果として、体重増加抑制が見られたと考えられる。

さらに、14日間の連投によりメトフォルミンとDPP IV阻害剤の併用群において、相乗的な絶食時血糖低下と絶食時インスリンレベルの低下が確認された。

- 282 -

これは、メトフォルミンとDPP IV阻害剤の併用群の相乗的な耐糖能改善及び体重増加抑制効果によって、糖代謝改善がもたらされた結果であると考えられる。これより、メトフォルミンとDPP IV阻害剤の併用は、2型糖尿病治療に有効な方法であることが示唆された。

5 [試験例6]

DPP IV欠損ラットのGLP-2濃度に対するメトフォルミンの影響

動物：DPP IVを欠損した雄性Fisherラット（日本チャールス・リバーより購入）

方法：

10 [被検化合物の調製及び投与]

表11に示した用量で、被検化合物を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、5mL/kgの容量で経口投与した。媒体対照群は、0.5%メチルセルロース水溶液とし、5mL/kgの容量で経口投与した。

[採血およびGLP-2の測定]

- 15 被検化合物または0.5%メチルセルロース水溶液の投与直前および投与1、3および5時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刀で傷つけわずかに出血させる。血液250 μ Lをヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移す。遠心分離（10000g、2分、4℃）して得られた上清中のGLP-2をGLP-2 ELISAキット（矢内原研究所）を用いて測定した。

20 結果：

結果は、平均値±標準誤差で表わし、t検定で比較検定して表11に示した。

[表11]

被検化合物	用量 (mg/kg)	経口投与後の各時間(hr)におけるGLP-2濃度(ng/ml)			
		0	1	3	5
媒体対照		1.39±0.05	1.31±0.02	1.36±0.04	1.28±0.07
メトフォルミン	300	1.32±0.02	1.65±0.06***	2.08±0.07***	2.15±0.05***

***: P < 0.001 vs 媒体対照群

- 283 -

メトフォルミン投与群において、DPP IV欠損ラット血漿中GLP-2濃度は投与1、3および5時間後に明確に上昇した。この結果より、メトフォルミンとDPP IV阻害剤の併用はGLP-2の作用を相乗的に増強することが可能であると考えられ、消化管疾患の治療に有効である可能性を示唆する。

5 [試験例7]

5-フルオロウラシル (5-FU) による小腸萎縮に対するメトフォルミン、DPP IV阻害剤 (バリンピロリジド (Val-Pyr)) ならびにメトフォルミンおよびDPP IV阻害剤の併用による影響

動物：BALB/c AnCrj マウス (日本チャールズ・リバーより購入)

10 方法：

[被検化合物の調製及び投与]

5-FU (シグマより購入) を0.5%メチルセルローズ溶液に懸濁し、10 mL/kgの容量で1日1回 (午前8-9時) 3日間経口投与した (60 mg/kg)。表12に示した用量で、被検化合物を0.5%メチルセルローズ溶液に

- 15 懸濁し、10 mL/kgの容量で1日2回 (午前8-9時および午後3-4時) 経口投与した。媒体対照群は、0.5%メチルセルローズ水溶液とし、10 mL/kgの容量で経口投与した。なお、5-FUを投与しない群を正常対照群とした。

[小腸のサンプリング]

- 20 投与開始3日目午後の投与後餌を抜き、18時間マウスを絶食させる。翌日マウスを頸椎脱臼で屠殺後、全小腸をサンプリングして湿重量を測定した。

結果：

結果は、平均値±標準誤差で表わし、チューキー検定 (Tukey's test) で比較検定して表12に示した。

25 [表12]

- 284 -

5-FU処理 (mg/kg)	被検化合物	用量 (mg/kg)	小腸湿重量 (g)
	正常対照		0.700±0.009**
60	媒体対照		0.622±0.005
60	メトフォルミン	300	0.642±0.017
60	Val-Pyr	30	0.637±0.015
60	メトフォルミン + Val-Pyr	300 + 30	0.693±0.015**

**: P < 0.01 vs 媒体対照群

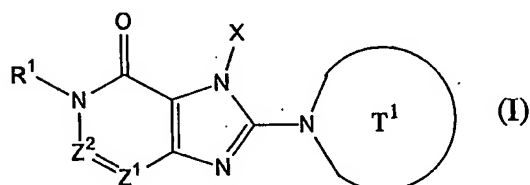
5-FUはマウスの小腸湿重量は有意に減少させた。5-FU処理マウスにメトフォルミンあるいはDPP IV阻害剤を投与した群には小腸湿重量の変化は認められなかった。一方、メトフォルミンおよびDPP IV阻害剤の併用群では、小腸湿重量の有意な増加が観察された。この増加はメトフォルミンとDPP IV阻害剤の併用によるGLP-2作用増強に起因するものと考えられる。従って、メトフォルミンとDPP IV阻害剤の併用はGLP-2の増加に伴う小腸上皮細胞のアポトーシス抑制・増殖促進によって治療が期待できる消化管疾患に応用できることが示唆される。

10 産業上の利用可能性

本発明の、DPP IV阻害剤とビッグアニド剤からなる医薬は、血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2による作用増強により、糖尿病、肥満、高脂血症、消化管疾患等の予防・治療剤として有用である。さらに本発明の医薬により、各薬剤の単独投与の場合に比べて、各薬剤の使用量を低減し、ビッグアニド剤の有する副作用（例えば、下痢等の消化器障害）を軽減することができる。

請求の範囲

1. ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤とビッグアニド剤とを組み合わせる
 なる医薬。
- 5 2. 医薬が血中活性型グルカゴン様ペプチド-1（血中活性型 GLP-1）お
 よび／または血中活性型グルカゴン様ペプチド-2（血中活性型 GLP-2）に
 よる作用増強を有することを特徴とする請求項 1 記載の医薬。
3. 血中活性型 GLP-2 による作用増強を有することを特徴とする医薬。
4. ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤と請求項 3 記載の医薬とを組み合わ
 10 せてなる医薬。
5. ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤が一般式



〔式中、 T^1 は環中 1 または 2 個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である 4～12 員ヘテロ環式基を意味する；

- 15 Xは置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基を意
 20 味する；
- Z^1 および Z^2 はそれぞれ独立して、窒素原子または式 $-CR^2=$ で表される基を意味する；

R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、式 $-A^0-A^1-A^2$ （式中、 A^0 は、単結合

- 286 -

または下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する；

A^1 は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、

5 式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する；

A^2 および R^A は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、

10 5～10員ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または C_{2-7} アルキルカルボニル基を意味する。

ただし、 A^2 および R^A はそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。)で表される基を意味する。 Z^2 が

式 $-CR^2=$ である場合、 R^1 および R^2 が一緒になって5～7員環を形成しても

15 良い。

ただし、① R^1 が水素原子であり Z^1 が窒素原子であり、かつ Z^2 が $-CH=$ である場合、② Z^1 が窒素原子であり、かつ Z^2 が $-C(OH)=$ である場合を除く。

<置換基B群>

置換基B群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ト

20 リフルオロメチル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、式 $-SO_2-NR^{B1}-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-CO-R^{B2}$ 、

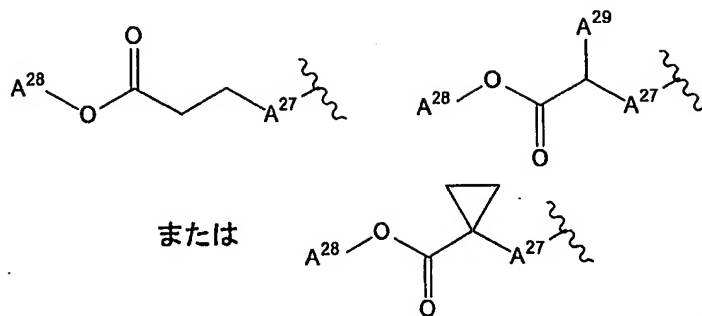
式 $-NR^{B1}-R^{B2}$ (式中、 R^{B1} および R^{B2} はそれぞれ独立して水素原子または

25 C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基、式 $-CO-R^{B3}$ (式中、 R^{B3} は4～8員ヘテロ環式基を意味する。)で表される基、式 $-CO-R^{B4}-R^{B5}$ およ

- 287 -

- び式 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^{\text{B}4}-\text{R}^{\text{B}5}$ (式中、 $\text{R}^{\text{B}4}$ は単結合、酸素原子または式 $-\text{N}$
 $\text{R}^{\text{B}6}-$ を意味し、 $\text{R}^{\text{B}5}$ および $\text{R}^{\text{B}6}$ はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキ
 ル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_6
 $_{-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環 C_{1-6} アルキ
 5 ル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基または5～10員ヘテロアリール C_{1-6}
 アルキル基を意味する。)で表される基からなる群を意味する。)で表される化合
 物もしくはその塩またはそれらの水和物である請求項1または4記載の医薬。
6. T^1 がピペラジーン-1-イル基または3-アミノピペリジン-1-イル
 基である請求項5記載の医薬。
- 10 7. T^1 がピペラジーン-1-イル基である請求項5記載の医薬。
8. X が3-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-ブチニル基、ベンジル基
 または2-クロロフェニル基である請求項5～7のいずれか1項記載の医薬。
9. X が2-ブチニル基である請求項5～7のいずれか1項記載の医薬。
10. Z^1 が窒素原子であり、 Z^2 が式 $-\text{CR}^2=$ (式中、 R^2 は請求項5記載
 15 の R^2 と同意義である。)で表される基である請求項5～9のいずれか1項記載
 の医薬。
11. Z^2 が窒素原子であり、 Z^1 が式 $-\text{CR}^2=$ (式中、 R^2 は請求項5記載
 の R^2 と同意義である。)で表される基である請求項5～9のいずれか1項記載
 の医薬。
- 20 12. R^1 がメチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェ
 ネチル基、2-メトキシエチル基または4-メトキシカルボニルピリジン-2-
 イル基である請求項5～11のいずれか1項記載の医薬。
13. R^1 がメチル基または2-シアノベンジル基である請求項5～11のい
 ずれか1項記載の医薬。
- 25 14. R^2 が水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ
 基、式

- 288 -



(式中、 A^{27} は酸素原子、硫黄原子または $-NH-$ を意味する； A^{28} および A^{29} はそれぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表される基である請求項5～13のいずれか1項記載の医薬。

- 5 15. R^2 が水素原子、シアノ基または2-カルバモイルフェニルオキシ基である請求項5～13のいずれか1項記載の医薬。

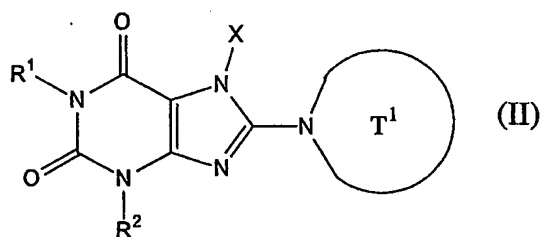
16. 一般式(I)で表される化合物が

- (1) 7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン、
- 10 (2) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン、
- (3) 2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン、
- (4) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド、
- 15 (5) 7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル、および
- 20 (6) 2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イルメチル]

- 289 -

ベンゾニトリルから選ばれるいずれか1の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である請求項5記載の医薬。

17. ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤が一般式



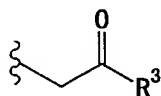
5 (式中、 T^1 、 X 、 R^1 および R^2 は請求項5記載の T^1 、 X 、 R^1 および R^2 と同意義である。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である請求項1または4記載の医薬。

18. T^1 がピペラジーン-1-イル基である請求項17記載の医薬。

19. X が2-ブチニル基または2-クロロフェニル基である請求項17または18記載の医薬。

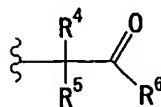
20. X が2-ブチニル基である請求項17または18記載の医薬。

21. R^1 が水素原子、メチル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、シアノメチル基、フェネチル基、フェノキシエチル基または一般式



15 (ここで R^3 は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基またはフェニル基を意味する。)で示される基である請求項17～20いずれか1項記載の医薬。

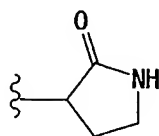
22. R^2 が水素原子、 C_{1-6} アルキル基、エトキシエチル基、テトラヒドロフラニルメチル基、一般式



20 (ここで R^4 および R^5 は、それぞれ同一または異なってもよい水素原子、メチル基またはフェニル基を意味する； R^6 は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基また

- 290 -

はフェニル基を意味する。)で示される基または一般式



で示される基である請求項17～21のいずれか1項記載の医薬。

23. 一般式 (I I) で表される化合物が

- 5 (1) 7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (2) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (3) [7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,
- 10 7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸メチルエステル、
- (4) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1-(2-プロピニル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (5) 1,7-ビス(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- 15 (6) [7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトニトリル、
- (7) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-1-[(2-オキソ-2-フェニル)エチル]-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (8) 7-(2-ブチニル)-3-エチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒド
- 20 ロプリン-2,6-ジオン、
- (9) [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸メチルエステル、
- (10) 7-(2-ブチニル)-3-(2-テトラヒドロフラニル)メチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、

- 291 -

- (11) [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]フェニル酢酸メチルエステル、
- (12) 7-(2-ブチニル)-3-プロピル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- 5 (13) 7-(2-ブチニル)-3-(2-オキソ-2-フェネチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (14) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]プロピオン酸エチルエステル、
- (15) 7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イ
10 ル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (16) 7-(2-ブチニル)-3-イソプロピル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (17) 7-(2-ブチニル)-3-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- 15 (18) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3-(2-オキソピロリジン-3-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (19) 7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (20) [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピ
20 ペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸メチルエステル、
- (21) [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル、
- (22) [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イ
ル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸、
- 25 (23) 7-(2-ブチニル)-3-[2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、

- 292 -

- (24) 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-メチルアセトアミド、
- (25) 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-シクロプロピルアセトアミド、
- 5 (26) 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-フェニルアセトアミドおよび
- (27) 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-(2-プロピニル)アセトアミドから選ばれるいずれか1の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である請求
- 10 項17記載の医薬。
24. ビグアナイド剤がメトフォルミンである請求項1記載の医薬。
25. 医薬が、血中活性型GLP-1および/または血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療剤である請求項1または2記載の医薬。
26. 前記疾患が、糖尿病、肥満、高脂血症および消化管疾患からなる群から
- 15 選ばれる少なくとも1つである請求項25記載の医薬。
27. 医薬が、血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療剤である請求項3または4記載の医薬。
28. 前記疾患が、消化管疾患である請求項27記載の医薬。
29. 有効量の請求項1または2記載の医薬を投与することを含む、血中活性
- 20 型GLP-1および/または血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療方法。
30. 血中活性型GLP-1および/または血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療剤の製造のための請求項1または2記載の医薬の使用。
31. 有効量の請求項3または4記載の医薬を投与することを含む、血中活性
- 25 型GLP-2が関与する疾患の予防または治療方法。
32. 血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療剤の製造のため

の請求項 3 または 4 記載の医薬の使用。

33. 請求項 1 または 2 記載の医薬を用いることを特徴とする、血中活性型 G L P - 1 および／または血中活性型 G L P - 2 による作用を増強する方法。

34. 請求項 3 または 4 記載の医薬を用いることを特徴とする、血中活性型 G
5 L P - 2 による作用を増強する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12075

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/155, 45/00, 31/496, 31/5025, 31/522, A61P1/00,
3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 5/50, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/155, 45/00, 31/496, 31/5025, 31/522, A61P1/00,
3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 5/50, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/052825 A2 (NOVARTIS A.-G.), 26 July, 2001 (26.07.01),	1-4, 24-27, 30, 32
Y	Page 27 & WO 01/052825 A3 & EP 1248604 A2 & BR 2001007715 A & JP 2003-520226 A & US 2003/139434 A1	17-23
X	WO 01/097808 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC.), 27 December, 2001 (27.12.01),	1-4, 24-27, 30, 32
Y	Pages 3, 12 & EP 1292300 A1 & BR 2001011800 A & NO 2002006038 A & US 2003/166578 A	17-23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 December, 2003 (03.12.03)

Date of mailing of the international search report
24 December, 2003 (24.12.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12075

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/002560 A2 (NOVO NORDISK A/S), 10 January, 2002 (10.01.02),	1-4, 17-27, 30, 32
Y	Page 17, 18	17-23
A	& AU 2001068958 A5 & EP 1301187 A2 & BR 2001012123 A & US 2002/161001 A1 & NO 2003000021 A	5-16
X	WO 02/068420 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG.),	1-4, 17-27, 30, 32
Y	06 September, 2002 (06.09.02),	17-23
A	Page 16 & US 2002/198205 A1 & NO 2003003726 A & DE 10109021 A1	5-16
X	HINKE, S. A., "Metformin Effects on Dipeptidylpep tidase IV Degradation of Glucagon-like Peptide-1."	1-4, 24-27, 30, 32
Y	Biochem.Biophys.Res.Comm., 15 March, 2002 (15. 03.02), Vol.291, No.5, pages 1302 to 1308	17-23
X	HINKE, S. A., "On combination therapy of diabetes with metformin and dipeptidyl peptidase IV	1-4, 24-27, 30, 32
Y	inhibitors.", DIABETES CARE, (2002, August), Vol.25, No.8, pages 1490 to 1491	17-23
P,X	WO 03/004496 A1 (NOVO NORDISK A/S), 16 January, 2003 (16.01.03), & US 2003/105077 A1	1-4, 17-27, 30, 32
P,X	YASUDA, N., "Enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 by biguanide compounds.", Biochem. Biophys.Res.Comm., 15 November, 2002 (15.11.02), Vol.298, No.5, pp.779-784	1-4, 24-27, 30, 32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12075

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 29, 31, 33, 34

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 29, 31, 33 and 34 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claims 1, 2, 5 to 26 and 30 relate to a drug comprising a combination of a dipeptidyl peptidase IV inhibitor with biguanide, while claims 3, 4, 27, 28 and 32 relate to a drug potentiating the effect of activated GLP-2 in blood.

The matter common to claims 1 to 28, 30 and 32 resides in being a drug to be used in treating diabetes, etc. As a matter of course, this common matter is not novel without a need for presenting any document and, therefore, cannot be considered as a special technical feature.

Since there is no other matter common to all claims seemingly being a special technical feature, the present case has 2 groups of inventions.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12075

<Subject of search>

Claim 3 relates to a drug defined by a desired property of "potentiating the effect of activated GLP-2 in blood". Although the active ingredient of the drug according to claim 3 involves any compounds having the above property, it appears that only small part of the claimed compounds are disclosed in the meaning within PCT Article 5 and thus it is recognized that the claim is not supported by the disclosure in the description in the meaning within PCT Article 6.

Even though the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, the scope of the compounds having the property as the drug active ingredient "potentiating the effect of activated GLP-2 in blood" cannot be specified. Thus, claim 3 does not comply with the requirement of clearness in accordance with PCT Article 6 too.

Concerning claim 3 and claims depending thereon, therefore, the search was made on drugs comprising the compounds specified in claims 5 to 23 combined with biguanide wherein the relationship between the effect of "potentiating the effect of activated GLP-2 in blood" and drugs are specifically stated in the description.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO3/12075

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K31/155, 45/00, 31/496, 31/5025, 31/522,
A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 5/50, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K31/155, 45/00, 31/496, 31/5025, 31/522,
A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 5/50, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO 01/052825 A2 (NOVARTIS A.-G.) 2001.07.26 第27頁 & WO 01/052825 A3 & EP 1248604 A2 & BR 2001007715 A & JP 2003-520226 A & US 2003/ 139434 A1	1-4, 24-27, 30, 32 17-23
X Y	WO 01/097808 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 2001.12.27 第3, 12頁 & EP 1292300 A1 & BR 2001011800 A & NO 2002006038 A & US 2003/166578 A	1-4, 24-27, 30, 32 17-23
X	WO 02/002560 A2 (NOVO NORDISK A/S) 2002.01.10 第17, 18頁 & AU 20010 68958 A5 & EP 1301187 A2 & BR 2001012123 A & US 2002/161001 A1 & N	1-4, 17-27, 30, 32

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.12.03

国際調査報告の発送日 24.12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

4P

9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	O 2003000021 A	17-23 5-16
X Y A	WO 02/068420 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 2002.09.06 第16頁 & US 2002/198205 A1 & NO 2003003726 A & DE 10109021 A1	1-4, 17-27, 30, 32 17-23 5-16
X Y	HINKE, S. A., "Metformin Effects on Dipeptidylpeptidase IV Degradation of Glucagon-like Peptide-1." Biochem. Biophys. Res. Commun., (2002.03.15), VOL. 291, NO. 5, pp.1302-1308	1-4, 24-27, 30, 32 17-23
X Y	HINKE, S. A., "On combination therapy of diabetes with metformin and dipeptidyl peptidase IV inhibitors." DIABETES CARE, (2002 Aug), VOL. 25, NO. 8, pp.1490-1491	1-4, 24-27, 30, 32 17-23
P, X	WO 03/004496 A1 (NOVO NORDISK A/S) 2003.01.16 & US 2003/105077 A1	1-4, 17-27, 30, 32
P, X	YASUDA, N., "Enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 by biguanide compounds." Biochem. Biophys. Res. Commun., (2002.11.15) VOL. 298, NO. 5, pp.779-784	1-4, 24-27, 30, 32

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 29, 31, 33, 34 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲29, 31, 33, 34は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT 規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1, 2, 5-26, 30は、ジペプチジルペプチダーゼ I V阻害剤とビグアナイド剤とを組み合わせる医薬に関するものであり、請求の範囲3, 4, 27, 28, 32は、血中活性型GLP-2による作用増強を有する医薬に関するものである。

請求の範囲1-28, 30, 32に共通の事項は、糖尿病等の治療に用いる医薬であるという点であるが、これは文献を示すまでもなく新規ではないから、この共通事項は特別な技術的特徴であるとは認められない。

また、請求の範囲全てに共通の事項であって、特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しないので、本出願に含まれる発明の数は2である。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<調査の対象について>

請求の範囲3は、「血中活性型GLP-2による作用増強を有する」という所望の性質により定義された医薬に関するものである。そして、請求の範囲3に係る医薬の有効成分は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT第6条の意味での明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。

また、「血中活性型GLP-2による作用増強を有する」医薬の有効成分は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲3は、PCT第6条における明確性の要件も欠いている。

よって、請求の範囲3及びこれに従属する発明について、調査は、「血中活性型GLP-2による作用増強」と医薬との関係について明細書に具体的に記載された、請求の範囲5-23に特定されている化合物とビグアナイド剤とを組み合わせる医薬について行った。